

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 403-14

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 417-14

A 61 K 31-505

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 23 41 925 A1

①1

# Offenlegungsschrift 23 41 925

②1

Aktenzeichen:

P 23 41 925.2

②2

Anmeldetag:

20. 8. 73

④3

Offenlegungstag:

6. 3. 75

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Neue Pyrimidinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

○

Zusatz in:

P 24 30 644.3

⑦1

Anmelder:

Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

⑦2

Erfinder:

Narr, Berthold, Dipl.-Chem. Dr.; Roch, Josef, Dipl.-Chem. Dr.;  
Müller, Erich, Dipl.-Chem. Dr.; Haarmann, Walter, Dr.; 7950 Biberach

DT 23 41 925 A1

BEST AVAILABLE COPY

Case 5/603

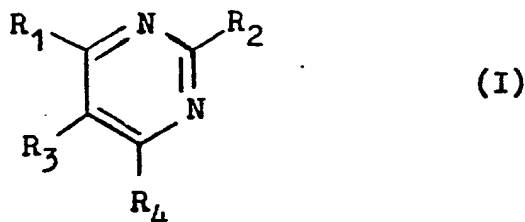
Dr. Ve./Kp.

DR. KARL THOMAE GMBH., BIBEPACH AN DER PISS  
=====

Neue Pyrimidinderivate und Verfahren zu ihrer Her-  
stellung

---

Die Erfindung betrifft neue Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I,



In dieser Formel bedeuten

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Cyano- oder Hydroxygruppe, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyloxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 3-6 Kohlenstoffatomen, eine Gruppe

der Teilformel  $\begin{array}{c} \text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_5 \\ \searrow \text{R}_6 \end{array} \end{array}$  (wobei R<sub>5</sub> eine Alkoxy-carbonylgruppe

mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und R<sub>6</sub> Wasserstoff oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen bedeutet), eine Gruppe der Teilformel S-R<sub>7</sub> (wobei R<sub>7</sub> Wasserstoff, eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkyl-carboxyalkylgruppe mit 3-6 Kohlenstoffatomen, eine Aralkyl- oder Arylgruppe mit 6-12 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit

509810/1203

2341925

Halogen oder Carboxyl substituiert sein kann, bedeutet) oder eine Gruppe der Teilformel  $-NR_8R_9$ , wobei  $R_8$  oder  $R_9$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, eine Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-12 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-12 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit Halogen, Carboxyl oder einer Alkoxy-carbonylgruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder eine Pyridylgruppe bedeuten oder wobei  $R_8$  und  $R_9$  zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperazino-, Morpholino-, 1,4-Diazacycloheptano-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid- oder Camphidinyrest bedeuten,

$R_2$  einen Dialkanolaminorest mit 2-6 Kohlenstoffatomen, einen unsubstituierten oder einen, an seinem freien Stickstoffatom mit einer Formylgruppe, einer Carbamylgruppe, oder einer Carbalkoxygruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen substituierten Pinerazinorest, einen Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxidrest, einen 1,4-Diazacycloheptanorest oder eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxygruppe,

$R_3$  Wasserstoff, Halogen, eine Cyano- oder Rhodanogruppe, eine Nitrogruppe, einen niederen Alkyl- oder Acylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthiogruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylthiogruppe mit 6-12 Kohlenstoffatomen, deren Aryl mit Halogen substituiert sein kann und

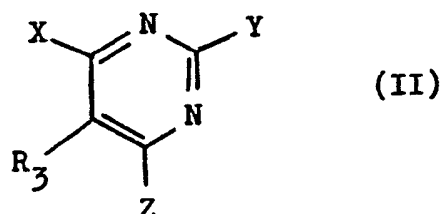
$R_4$  den Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid-, Piperazino- oder Formylpiperazinorest bedeutet, sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel.

509810/1203

2341925

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere antithrombotische Wirkungen. Auch ihre zum Teil recht starke blutdrucksenkende Wirkung ist therapeutisch interessant. Sie lassen sich wie folgt herstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin einer oder zwei der Reste X, Y und/oder Z einen austauschbaren Rest wie ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryloxygruppe oder einen Rest mit der Teilformel S-Q, -SO-Q oder -SO<sub>2</sub>-Q (worin Q Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe darstellt) bedeutet und die übrigen Reste jeweils die für R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



wobei A für einen der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, und/oder R<sub>4</sub> in ihren eingangs erwähnten Bedeutungen steht.

Die Umsetzung erfolgt je nach der Reaktionsfähigkeit des austauschbaren Restes bei Temperaturen zwischen -20° und +250°C gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels und zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dioxan, Aceton, Glykoldimethyl-

509310/1203

2341925

Äther, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Äthanol oder einem Überschuß eines verwendeten Amins der allgemeinen Formel III. Die Umsetzung kann auch in der Schmelze durchgeführt werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  gleich sind, kann jedoch auch von einer Verbindung der allgemeinen Formel II ausgegangen werden, in der die Reste X, Y und Z austauschbare Reste darstellen, die Umsetzung verläuft dann stufenweise.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$ ,  $R_2$  und/oder  $R_4$  eine in 4-Stellung freie Piperazino- oder 1,4-Diazacycloheptanogruppe darstellt, kann es ferner von Vorteil sein, wenn die Iminogruppe in einer Verbindung der allgemeinen Formel II und/oder eine Iminogruppe in einem entsprechend substituierten Piperazin oder 1,4-Diaza-cycloheptan durch eine übliche Schutzgruppe, zum Beispiel durch einen Acylrest wie den Carboäthoxy-, Formyl-, Acetyl- oder Benzoylrest, während der Umsetzung geschützt wird. Dieser Schutzrest läßt sich anschließend wieder abspalten, beispielsweise hydrolytisch in Gegenwart einer Säure oder Base und bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Die Abspaltung eines Acylrestes bei S-Oxid-Verbindungen erfolgt jedoch vorzugsweise hydrolytisch in Gegenwart einer Base, z.B. von Kaliumhydroxid.

Falls die hergestellte Verbindung eine Thiomorpholinogruppe enthält, kann sie anschließend gewünschtenfalls noch durch Oxidation in die entsprechende Thiomorpholin-1-oxid- bzw. Thiomorpholin-1,1-dioxid-Verbindung überführt werden.

Die Oxidation erfolgt zweckmäßigerweise mit einem üblichen Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid, Peressigsäure, Natriummetaperjodat oder Kaliumpermanganat vorteilhafterweise in einem Lösungsmittel, z.B. in Eisessig, und vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0° und 80°C. Führt man beispielsweise die Oxidation mittels Wasserstoffperoxid, Peressigsäure oder Natriummetaperjodat durch, so erhält man vorzugsweise eine S-Oxid-Verbindung der all-

509810/1203

2341925

gemeinen Formel I, führt man jedoch die Oxidation mittels Kaliumpermanganat durch, so erhält man vorzugsweise eine S,S-Dioxid-Verbindung der allgemeinen Formel I.

Falls die durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III hergestellten Substanz eine Thiogruppe enthält, kann diese anschließend gewünschtenfalls noch durch Umsetzung mit Alkylierungsmitteln wie Alkylhalogeniden, -sulfaten, -mesylaten oder -tosylaten alkyliert werden, wobei auch die Einführung ungesättigter Reste möglich ist.

Bei solchen Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen  $R_1$  eine Aminogruppe und  $R_3$  Wasserstoff bedeuten und  $R_2$  sowie  $R_4$  die eingangs genannten Bedeutungen haben, kann anschließend gewünschtenfalls der Rest  $R_3$  durch nachträgliche Einführung einer Rhodanogruppe in die 5-Stellung des Pyrimidinkernes abgewandelt werden. Dies erfolgt zweckmäßigerweise durch Umsetzung der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_1$  eine Aminogruppe und  $R_3$  Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkalirhodanid und Brom in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid und bei Temperaturen von 0 bis 30°C.

Bei Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen  $R_3$  Wasserstoff bedeutet und  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  die eingangs genannten Bedeutungen haben, kann der Rest  $R_3$  durch nachträgliche Einführung einer Nitrogruppe in die 5-Stellung des Pyrimidinkernes abgewandelt werden. Dies kann beispielsweise durch Nitrierung mit konz. Salpetersäure oder einem Gemisch aus Schwefelsäure und Salpetersäure in der Hitze erfolgen.

Die zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I benötigten Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II sind z.T. bereits bekannt. Noch nicht beschriebene Stoffe erhält man nach Verfahren, die in der Literatur behandelt und in den Beispielen zur Herstellung des Ausgangsmaterials im einzelnen exemplifiziert sind.

509810/1203

Dabei wird aus einer Vorstufe, bei der mehrere austauschbare Gruppen der bei der Definition von X, Y und Z genannten Art (vorzugsweise Halogenatome oder Alkylmercantogruppen) an den Pyrimidinkern gebunden sind (wie etwa aus einem 2-Alkylmercanto-4,6-dihalogenspyrimidin) durch Reaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, z.B. einem cyclischen Amin, eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit nur einer oder zwei austauschbaren Gruppen (z.B. ein 2-Alkylmercanto-4-halogen-5-nitro-6-cycl.aminopyrimidin und daraus durch weiteren Austausch mit einem heterocyclischen Amin ein 2-Alkylmercanto-4-tert.-amino-5-nitro-6-cycl.aminopyrimidin) gewonnen.

Andererseits ist es auch möglich, in einer Verbindung der allgemeinen Formel II solche Reste X, Y und/oder Z, die keine austauschbaren Gruppen bedeuten, nachträglich zu verändern, beispielsweise ein Thiomorpholino-pyrimidin nachträglich zu oxidieren, eine Formyl-Piperazinogruppe nachträglich zu entacylieren oder eine Thio-Gruppe zu alkylieren. Auch die Auswechsellung einer austauschbaren Gruppe (z.B. einer Hydroxygruppe) durch eine noch reaktionsfähigere austauschbare Gruppe (z.B. ein Halogenatom) ist ein Weg, um Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II herzustellen.

Schließlich kann auch in solchen Verbindungen der allgemeinen Formel II, bei denen  $R_3$  Wasserstoff bedeutet und X, Y und Z die eingangs genannten Bedeutungen haben, der Rest  $R_3$  durch nachträgliches Nitrieren in eine Nitrogruppe umgewandelt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren übergeführt werden. Als Säuren haben sich hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure als geeignet erwiesen.

Wie bereits eingangs erwähnt, besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine sehr starke Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation und -adhäsivität. Besonders wirksam sind dabei solche Ver-

509810/1203

bindungen der allgemeinen Formel I, bei denen  $R_3$  eine Nitrogruppe und  $R_4$  einen Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid oder Thiomorpholino-1,1-dioxid-Rest und  $R_2$  einen Pinerazin-Rest bedeutet. Verschiedene Verbindungen der allgemeinen Formel I, so z.B. solche, die durch einen Thiomorpholino-1-oxid-Rest substituiert sind, weisen auch eine gute blutdrucksenkende Wirkung auf.

Die Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation läßt sich beispielsweise nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol 170, 397 (1964) oder K. Breddin (Schweiz. Med. Wschr. 95, 655-660 (1965) und die Wirkung auf die Adhäsivität mit dem sog. Retentionstest wie z.B. nach Morris (E. Deutsch, E. Gerlach u. K. Moser: 1. Internationales Symposium über Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Wien 1969; Georg Thieme Verlag Stuttgart) nachweisen.

Beispielsweise wurden die folgenden Verbindungen nach der Methode von Born und von Morris untersucht:

- A = 6-Methyl-5-nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (Beispiel 3)
- B = 6-Methyl-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin (Beispiel 2)
- C = 5-Chlor-2-piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-pyrimidin-carbonitril (Beispiel 20)
- D = 6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin (Beispiel 206)
- E = 5-Nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-6-isopropoxypyrimidin (Beispiel 179)
- F = 6-sec.Butoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin (Beispiel 186)



2341925

1. Bestimmung der Thrombozytenaggregation nach Morris:

Zur Bestimmung der Hemmwirkung der zu untersuchenden Substanzen auf die Thrombozytenaggregation pipettiert man jeweils 1 ml menschliches Blut in kleine Teströhrchen und die zu prüfende Substanz bis zu einer Endkonzentration von  $5 \cdot 10^{-5}$  Mol/l bzw.  $1 \cdot 10^{-5}$  Mol/l. Die Röhrchen werden 10 Minuten bei  $37^{\circ}\text{C}$  inkubiert. In die Hälfte der Röhrchen gibt man dann je 1 g Glasperlen (Glass-Beads for gas-chromatography der Firma BDH, Poole, Great Britain). Anschließend werden die verschlossenen Röhrchen an einer sich um eine horizontale Achse drehende Scheibe fixiert und für die Dauer von 1 Minute bewegt. Hierdurch kommt ein guter Kontakt der Glasperlen mit dem Blut zustande. Danach bleibt das Blut in den gleichen Röhrchen für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur stehen, wobei eine zufriedenstellende Sedimentierung der Erythrocyten erfolgt. Von dem überstehenden Plasma werden dann 0,01 ml entnommen, mit Celloskop-Lösung 1 : 8 000 verdünnt und die Plättchen im Celloskop gezählt. Es wird die prozentuale Herabsetzung der "stickiness" unter Substanzeinfluß (gegenüber Röhrchen ohne Glasperlen) bestimmt (Mittelwerte von 4-6 Versuchen).

2. Bestimmung der Thrombozytenaggregation nach Born und Cross:

Die Thrombozytenaggregation wurde im plättchenreichen Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Hierbei wurde der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte nach Zugabe von Adenosin-Diphosphat (ADP) photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wurde auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorlag, diente zur Berechnung der "optical density". Die ADP-Dosen wurden möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversible Aggregation ergab. Vor ADP-Zugabe wurde das Plasma jeweils für 10 Minuten mit verschiedenen Mengen der zu untersuchenden Substanz bei  $37^{\circ}\text{C}$  inkubiert.

509810/1203

3. Die akute Toxizität der Substanzen wurde an Mäusen (Beobachtungszeit: 14 Tage) zum Teil orientierend bzw. die  $LD_{50}$  aus dem Prozentsatz der Tiere, die nach verschiedenen Dosen innerhalb der Beobachtungszeit verstarben, berechnet (siehe J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)).

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Morris-Test % Hemmung bei 10 $\mu$ Mol/l	Born-Test (ADP) EC <sub>50</sub>	LD <sub>50</sub> mg/kg	
			i.v.	p.o.
A	92	$1,2 \times 10^{-8}$	160	600
B	66	$3 \times 10^{-6}$	70	620
C	92	$1,3 \times 10^{-7}$	101	836
D	100	$2,5 \times 10^{-8}$	150	600
E	69	$2 \times 10^{-7}$	170	500
F	61	$8,5 \times 10^{-7}$	150	1500

Born-Test: Zahlen in Mol/l. EC<sub>50</sub> ist diejenige Konzentration, bei der sich eine 50%ige Änderung der "optical density" ergibt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiele zur Herstellung der Ausgangssubstanzen:

Beispiel A

2341925

2-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-6-aminopyrimidin

29,0 g 2,4-Dichlor-6-aminopyrimidin (H. Bretschneider et al. Monatsh. f. Chemie, 92, 132 (1961) werden in 150 ml Dioxan suspendiert, auf 80°C erhitzt und mit 60,2 g N-Carbäthoxy-piperazin versetzt. Man beläßt 40 Minuten bei dieser Temperatur, gießt in 500 ml Wasser ein und kühlt unter Rühren im Eisbad. Das zunächst ölig ausfallende Produkt kristallisiert nach etwa 15 Minuten. Man saugt ab und kristallisiert aus 300 ml Methanol um. Ausbeute 28,8 g (57,3 % der Theorie); F.: 163-166°C.

Beispiel B

2-Carbäthoxy-4,6-dichlor-pyrimidin

79,0 g 2-Methylthiobarbitursäure (Koppel, Springer und Robins, J. Org.Chem. 26, 792-803 (1961) werden mit 94 g Carbäthoxypiperazin in 100 ml Dimethylformamid 3 Stunden lang auf 120°C erhitzt, wobei deutlich Methylmercaptan entweicht. Danach kühlt man ab, verdünnt mit Wasser und rührt, bis man Kristalle von 2-Carbäthoxy-4,6-dihydroxy-pyrimidin erhält. (Ausbeute 68,6 g (51,4 % der Theorie).

13,4 g des so erhaltenen Rohprodukts werden mit 92 ml Phosphoroxichlorid 1,5 Stunden zum Sieden erhitzt und zur Trockne abdestilliert, den Rückstand zerlegt man auf Eis. Man saugt ab, trocknet und kocht dann 4 Stunden in Äthanol am Rückfluß, um mitgebildetes 2-Chlorcarbonylpiperazino-4,6-dichlorpyrimidin vollständig in 2-Carbäthoxypiperazino-4,6-dichlorpyrimidin zu überführen (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgelplatte, Laufmittel n-Pentan/Essigester 7:3).

Nach Einengen der alkoholischen Lösung erhält man weiße Kristalle.

Ausbeute: 37,9 g (49,9 % der Theorie), F.: 136-143°C.

509810/1203

Beispiel C

4-Thiomorpholino-2,6-dichlor-pyrimidin

2341925

275 g 2,4,6-Trichlorpyrimidin werden in 1,8 Ltr. Aceton gelöst und langsam unter Rühren zu einer Mischung von 250,3 g Triäthylamin mit 170,5 g Thiomorpholin in 0,7 Ltr. Aceton so zufließen gelassen, daß die Temperatur nicht über 40°C steigt, danach rührt man noch 45 Minuten nach, wobei die Temperatur auf 30°C zurückgeht.

Das ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid saugt man ab, wäscht mit Aceton nach und dampft das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Der Abdampfrückstand wird aus 2,3 Ltr. Äthanol umkristallisiert; das ergibt 222,7 g weiße Kristalle von 2,6-Dichlor-4-thiomorpholino-pyrimidin, welche noch einmal aus 2,2 Ltr. Äthanol umkristallisiert werden. Man erhält eine erste Fraktion von 196,5 g reinweißer Kristalle, aus der eingeengten Mutterlauge fallen weitere 17,9 g an. Gesamtausbeute: 214,4 g (57,1 % der Theorie) F.: 118-121,5°C. Dünnschichtchromatogramm: Kieselgelschicht; Laufmittel Toluol,  $R_f = 0,8$ ; Sprühreagens: Dragendorff's Reagens gibt braune Flecken.

Beispiel D

2-Thiomorpholino-4,6-dichlor-pyrimidin

Aus der Mutterlauge der ersten Kristallisation in Beispiel C kann das mitentstandene isomere 2-Thiomorpholino-4,6-dichlor-pyrimidin durch Säulenchromatographie des Eindampfrückstandes quantitativ gewonnen werden (Kieselgel von 0,2 - 0,5 mm Körnung (Woelm), Laufmittel Toluol; Verhältnis Substanzaufrag zu Kieselgel = 1:10).

Die ersten Fraktionen enthalten die gesamte Substanz. Ausbeute 79,0 g (21,0 % der Theorie) F.: 79,5-81,5°C. Dünnschichtchromatogramm: wie in Beispiel C;  $R_f = 0,8$ .

509810/1203

2341925

Beispiel E

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin

100 g 2-Formylpiperazino-4-thiomorpholino-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 195-198°C) trägt man unter Rühren portionsweise in 570 ml konz. Schwefelsäure ein; durch gelegentliches Kühlen hält man die Temperatur bei etwa 20°C. Bis zur völligen Lösung der Substanz rührt man nach, etwa 30 - 40 Minuten lang. Dann kühlt man auf 0 °C ab und tropft langsam 115 ml rauchende Salpetersäure ein; die Temperatur hält man durch gute Außenkühlung bei etwa 5 °C. Nach beendetem Zutropfen rührt man noch 20 Minuten nach und rührt dann die kalte, gelbe Reaktionslösung in etwa 3 Ltr. zerkleinertes Eis ein. Dabei fällt ein schmieriges, gelbes Produkt aus. Man extrahiert einmal mit 1,2 Ltr. und dann noch zweimal mit je 0,7 Ltr. Chloroform, trocknet die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und dampft am Totationsverdampfer ab. Den gelben, harzigen Rückstand nimmt man in 1,1 Ltr. heißem Äthanol auf, kühlt langsam auf 25 - 30°C und versetzt mit Impfkristallen. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur und kühlt dann zur Vervollständigung der Kristallisation mit Eiswasser. Nach weiteren 20 Minuten bei einer Temperatur von etwa 5°C saugt man ab, wäscht mit kaltem Äthanol nach und trocknet im Exsikkator über Schwefelsäure. Ausbeute 104 g (87,74 der Theorie, Schmelzpunkt: 176-178°C.

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

aus 6-Äthoxy-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin und konz. Schwefelsäure/konz. Salpetersäure. (Vor der Extraktion mit Chloroform durch Zugabe von Natronlauge  $p_H = 9$  einstellen!)

F.: 223-224°C (Äthanol)

509810/1203

Beispiel F

2341925

2-Methylmercapto-4-thiomorpholino-5-nitro-6-cyclohexyl-  
amino-pyrimidin

14,0 g 2-Methylmercapto-4,6-dichlor-5-nitro-pyrimidin (Brown und Jacobsen, Soc. 1963, 3776) werden in 200 ml Methanol gelöst, auf 60°C abgekühlt und mit 6,0 g Triäthylamin versetzt. Dann tropft man innerhalb einer Stunde 4,0 g Cyclohexylamin unter Rühren so ein, daß man die Temperatur von -60°C nicht überschreitet. Danach destilliert man das Methanol ab, nimmt in Chloroform auf und wäscht fünfmal mit Wasser aus. Nach Abdestillieren des Chloroforms kristallisiert man aus Isopropanol um und erhält reines 2-Methylmercapto-4-chlor-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin. Ausbeute: 11,2 g (62 % der Theorie), F.: 98-104°C.

3,0 g 2-Methylmercapto-4-chlor-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin löst man in 30 ml Aceton, fügt eine Lösung von 1,38 g Kaliumcarbonat in 1,5 ml Wasser hinzu, und versetzt mit einer Lösung von 1,2 g Thiomorpholin in 10 ml Aceton. Man rührt gut bei Zimmertemperatur, wobei nach kurzer Zeit ein voluminöser, kristalliner Niederschlag ausfällt, der durch Zusatz von Wasser weiter vermehrt wird. Man saugt ab und kristallisiert aus Isopropanol das 2-Methylmercapto-4-thiomorpholino-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin um. Ausbeute: 2,3 g (62 % der Theorie), F.: 145-146°C.

Beispiel G

2-(1-Oxido-thiomorpholino)4-formylpiperazino-5-nitro-6-chlor-  
pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel E aus 2-Thiomorpholino-4-Formylpiperazino-6-chlor-pyrimidin mit einem Gemisch von rauchender Salpetersäure und konz. Schwefelsäure.

Ausbeute: 89,4 % der Theorie, Schmelzpunkt: 129-133°C.

509810/1203

Beispiel H

2341925.

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-hydroxy-6-phenyl-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Methylmercapto-4-hydroxy-6-phenyl-pyrimidin [B.Camerino u.a., Gazz.chim.ital. 90, 1837 (1960)] durch 4-stündiges Erhitzen auf 190°C mit N-Carbäthoxy-piperazin.

Schmelzpunkt 234 - 236°C (aus n-Propanol)

Ausbeute: 74 % der Theorie

Beispiel I

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-6-phenyl-pyrimidin

Hergestellt aus 2-N-Carbäthoxy-piperazino-4-hydroxy-6-phenyl-pyrimidin durch 2-stündiges Kochen in Phosphoroxchlorid in Gegenwart von Diäthylanilin.

Schmelzpunkt 124-126°C (aus Äthanol)

Ausbeute 26 % der Theorie.

Analog wurde hergestellt:

2-Thiomorpholino-4-hydroxy-6-phenyl-pyrimidin

Schmelzpunkt 216-218°C (aus n-Propanol)

Ausbeute 74 % der Theorie

und daraus

2-Thiomorpholino-4-chlor-6-phenyl-pyrimidin

Schmelzpunkt 108-110°C (aus Cyclohexan)

Ausbeute 74 % der Theorie.

509810/1203

Beispiel J

2-Thiomorpholino-4-chlor-pyrimidin

und

4-Thiomorpholino-2-chlor-pyrimidin

8,0 g (0,054 Mol) 2,4-Dichlor-pyrimidin in 130 ccm Aceton wurden bei  $-35^{\circ}\text{C}$  unter Rühren mit je einer Lösung von 6,1 g (0,059 Mol) Thiomorpholin in 15 ccm Wasser und von 8,1 g (0,059 Mol) Kaliumcarbonat in 15 ccm Wasser tropfenweise versetzt.

Man rührte noch 2,5 Stunden bei Raumtemperatur, dampfte das Aceton im Vakuum ab, nahm den Rückstand in Wasser auf, trocknete ihn und chromatographierte ihn an 250 g Kieselgel (Aktivitätsstufe I, Korngröße 0,05 bis 0,2 mm) mit Benzol/Essigester = 5:1.

Die Substanz mit hohem RF-Wert ist 2-Thiomorpholino-4-chlor-pyrimidin vom Schmelzpunkt  $64 - 65^{\circ}\text{C}$  (aus Isopropanol), Ausbeute 0,7 g = 6 % der Theorie.

Die Substanz mit niedrigem RF-Wert ist 4-Thiomorpholino-2-chlor-pyrimidin vom Schmelzpunkt  $106 - 108^{\circ}\text{C}$  (aus Isopropanol), Ausbeute 8,9 g = 77 % der Theorie.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

1) 5-Cyano-2,6-dichlor-4-thiomorpholino-pyrimidin

(F.:  $180^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 41,7 % der Theorie)

und

5-Cyano-4,6-dichlor-2-thiomorpholino-pyrimidin

(F.:  $99^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 4,5 % der Theorie)

aus 5-Cyano-2,4,6-trichlor-pyrimidin und Thiomorpholin.

2) 5-Cyano-2,4-dichlor-6-methoxy-pyrimidin

(F.:  $117^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 29,4 % der Theorie)

und

5-Cyano-4,6-dichlor-2-methoxy-pyrimidin

(F.:  $156^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute 10 % der Theorie)

aus 5-Cyano-2,4,6-trichlor-pyrimidin und Methanol

(Reaktionszeit: 20 Stunden, Reaktionstemperatur:

$65^{\circ}\text{C}$ , ohne Kaliumcarbonat)

509810/1203



Beispiel K

2341925

2,5,6-Trichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Zu einer Lösung von 30 g (0,138 Mol) 2,4,5,6-Tetrachlor-pyrimidin in 300 ccm Aceton tropfte man unter Rühren bei -50°C aus zwei Tropftrichtern 18,4 g (0,152 Mol) Thiomorpholin-sulfoxid in 30 ccm Wasser und 21,0 g (0,152 Mol) Kaliumcarbonat in 30 ccm Wasser.

Nach beendeter Zugabe ließ man auf Raumtemperatur ansteigen, fällte das Reaktionsprodukt mit 500 ccm Wasser aus und kristallisierte es aus Isopropanol um. Man erhielt 29,8 g = 72 % der Theorie vom Schmelzpunkt 151-153°C.

Analog Beispiel K wurde dargestellt

2,5,6-Tribrom-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Schmelzpunkt 180-182°C (aus n-Butanol)

Beispiel L

2,5-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-methoxy-pyrimidin  
und

5,6-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-methoxy-pyrimidin

Man gab unter Rühren zu einer Lösung von 0,055 Mol Natrium-methylat in 30 ccm Methanol unter Eiskühlung 15,0 g (0,05 Mol) 2,5,6-Trichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin und ließ anschließend über Nacht stehen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser ausgefällt, mit Methylenchlorid extrahiert und nach Waschen, Trocknen und Eindampfen an 1500 g Kieselgel (Aktivitätsstufe I, Korngröße 0,05 - 0,2 mm) mit Essigester/Methanol = 15 : 1 chromatographiert.

1. Fraktion: 7,0 g 2,5-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-methoxy-pyrimidin, Schmelzpunkt 166-168°C (aus Methanol)
2. Fraktion: 3,6 g 5,6-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-methoxy-pyrimidin, Schmelzpunkt 113-115°C (aus Essigester)

Analog wurde hergestellt

2,5-Dibrom-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-methoxy-pyrimidin

Schmelzpunkt 178-179°C (aus Essigester)

509810/1203

Beispiel M

2341925

2,5-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-formylpiperazino-pyrimidin

12,4 g 2,4,5-Trichlor-4-formylpiperazino-pyrimidin (Schmelzpunkt 165-167°C) wurden mit 11,8 g N-Formylpiperazin in 100 ccm Dioxan 20 Stunden lang bei Raumtemperatur zur Umsetzung gebracht. Man dampfte das Lösungsmittel ab, nahm den Rückstand in Wasser auf, saugte ihn ab und kristallisierte aus Äthanol um.

Ausbeute: 5,8 g vom Schmelzpunkt 220-222°C (Zers.)

Beispiel N

2-(1-Oxidothiomorpholino)-4,5-dichlor-6-methoxy-pyrimidin

5,0 g (0,023 Mol) 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin in 70 ccm Methanol wurden bei -50°C mit 3,1 g (0,025 Mol) Thiomorpholin-sulfoxid in 5 ccm Wasser und mit 3,5 g Kaliumcarbonat in 5 ccm Wasser umgesetzt.

Nachdem man über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen hatte, dampfte man ein und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (Aktivitätsstufe I, Korngröße 0,05 - 0,2 mm) mit Essigester/Methanol = 11:1. Man erhielt einen Vorlauf von 2,5-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-methoxy-pyrimidin vom Schmelzpunkt 166-168°C und dann als Hauptprodukt 2,2 g 2-(1-Oxidothiomorpholino)-4,5-dichlor-6-methoxy-pyrimidin.

Schmelzpunkt 172-174°C (aus n-Butanol).

Beispiel O

2,4-Dichlor-6-cyan-pyrimidin

118 g Orotsäureamid [D.G. Crosby u. R. Robert, J. Med. Chem. 6, 335 (1963)] wurden in 435 ccm Phosphoroxychlorid auf 100°C erhitzt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit 162 ccm Diäthylanilin versetzt. Anschließend kochte man 7 Stunden am Rückfluß, wobei eine rotviolette Lösung entstanden war. Man dampfte im Vakuum ein, versetzte den Rückstand mit Eis und extrahierte das Reaktionsprodukt mit Äther.

509810/1203

2341925

Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen wurde destilliert.

Kp. 0,7 102-104°C.

Schmelzpunkt 79 - 81°C (Petroläther)

Ausbeute: 69 % der Theorie.

#### Beispiel P

##### 2-Chlor-4-thiomorpholino-6-cyan-pyrimidin

Zu einer Lösung von 5,0 g 2,4-Dichlor-6-cyan-pyrimidin in 50 ccm Aceton tropfte man gleichzeitig 3,25 g Thiomorpholin und 4,4 g Kaliumcarbonat in je 7,5 ccm Wasser bei -40°C.

Man ließ auf Raumtemperatur ansteigen, rührte noch 1 Stunde nach, fällte das Reaktionsprodukt mit Wasser und kristallisiert aus Benzol um.

Schmelzpunkt 164-166°C.

Analog wurden dargestellt:

##### 2-Chlor-4-morpholino-6-cyan-pyrimidin

Schmelzpunkt 150-152°C (aus Isopropanol)

Ausbeute 73 % der Theorie

##### 2-Chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-cyan-pyrimidin

Schmelzpunkt 189-191°C (aus Äthanol)

Ausbeute: 63 % der Theorie.

##### 2-Chlor-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-6-cyan-pyrimidin

Schmelzpunkt 246-248°C (aus Eisessig)

Ausbeute 78 % der Theorie.

##### 2-Chlor-4-N-formylpiperazino-6-cyan-pyrimidin

Schmelzpunkt 114-115°C (aus Äthanol)

Ausbeute 53 % der Theorie

509810/1203

Beispiel Q

4-Thiomorpholino-2,6-dichlor-pyrimidin

und

2-Thiomorpholino-4,6-dichlor-pyrimidin

Zu 91,7 g (0,5 Mol) 2,4,6-Trichlor-pyrimidin in 950 ccm Aceton tropfte man innerhalb von 30 Minuten unter Rühren bei 0°C aus zwei Tropftrichtern eine Lösung von 56,0 g (0,55 Mol) Thiomorpholin in 140 ccm Wasser und eine Lösung von 76,0 g (0,55 Mol) Kaliumcarbonat in 140 ccm Wasser. Man rührte anschließend 6 Stunden bei Zimmertemperatur, verdünnte den Ansatz mit 4 Ltr. Wasser und saugte das Reaktionsprodukt ab. Durch Kristallisation aus Propanol und aus Cyclohexan wurden 74,1 g 4-Thiomorpholino-2,6-dichlor-pyrimidin (59,3 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 120-122°C erhalten.

Die Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Aktivitätsstufe I, Korngröße 0,05 bis 0,2 mm) mit Benzol chromatographiert. Dabei wurden 22,4 g (17,9 % der Theorie) 2-Thiomorpholino-4,6-dichlor-pyrimidin vom Schmelzpunkt 79-81°C erhalten .

509810/1203

Beispiel R

2341925

2-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-5-methylthio-pyrimidin

1) 2,5-Bis-methylthio-4-hydroxy-pyrimidin

91,9 g 2-Mercapto-5-methylthiouracil [J.M.Carpenter u. G. Shaw, J.Chem. Soc. London 1965, 3987; H. Bredtschneider u. H. Egg, Monatsh. Chem. 38, 1577 (1967)] wurden in 63,4 g NaOH in 1600 ccm Wasser mit 75 g Methyljodid 1 Stunde lang gerührt, dann mit Ameisensäure angesäuert, abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 91,6 g = 92 % der Theorie 2,5-Bis-methylthio-4-hydroxy-pyrimidin vom Schmelzpunkt 200 - 202°C.

2) 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-hydroxy-5-methylthio-pyrimidin

91,6 g 2,5-Bis-methylthio-4-hydroxy-pyrimidin und 194 g N-Carbäthoxy-piperazin wurden 6 Stunden lang auf 190°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man die Schmelze mit Wasser, saugte das Reaktionsprodukt ab und trocknete es. Schmelzpunkt 181-183°C.  
Ausbeute 72 % der Theorie.

3) 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-5-methylthio-pyrimidin

29,8 g 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-hydroxy-5-methylthio-pyrimidin und 60 ccm Diäthylanilin wurden in 300 ccm Phosphoroxychlorid 15 Minuten gekocht. Anschließend destillierte man die Hauptmenge POCl<sub>3</sub> im Vakuum ab und zersetzte den Rückstand mit Eis. Das kristallin anfallende Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und getrocknet. Schmelzpunkt 77- 78°C;  
Ausbeute 87 % der Theorie

Analog wurden hergestellt, ausgehend von

2-Mercapto-4-hydroxy-5-p-chlor-phenylthio-pyrimidin

[B. Roth u. G. Hitchings, J. org. Chem. 26, 2770 (1961)]:

2-Methylthio-4-hydroxy-5-p-chlorphenylthio-pyrimidin

Schmelzpunkt 236-238°C (aus Äthanol)

Ausbeute 61 % der Theorie;

509810/1203

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-hydroxy-5-p-chlorphenylthio-  
pyrimidin

Schmelzpunkt 223-225°C (aus Isopropanol);

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-5-p-chlorphenylthio-  
pyrimidin,

Schmelzpunkt 104 - 106°C (aus Methanol).

Beispiel S

2,4,6-Trichlor-5-methylthio-pyrimidin

Durch natriumäthylat-katalysierte Kondensation von Methylthio-  
malonsäurediäthylester mit Harnstoff erhaltene 5-Methyl-  
thiobarbitursäure (Schmelzpunkt über 300°C) (33,5 g)

wurde mit 86,5 g Diäthylanilin in 350 ccm Phosphorox-  
chlorid 1 Stunde rückfließend erhitzt. Anschließend wurde  
im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser zersetzt  
und das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert, welches nach  
dem Eindampfen aus Isopropanol umkristallisiert wurde.

Schmelzpunkt 78-79°C

Ausbeute 73 % der Theorie.

Beispiel T

2341925

2,6-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-methylthio-pyrimidin  
und

2-(1-Oxidothiomorpholino)-4,6-dichlor-5-methylthio-pyrimidin

23,0 g 2,4,6-Trichlor-5-methylthio-pyrimidin in 200 ccm Aceton wurden bei  $-50^{\circ}\text{C}$  mit 13,4 g Thiomorpholin-sulfoxid und 15,2 g Kaliumcarbonat in je 20 ccm Wasser zur Umsetzung gebracht. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde mit Wasser das Reaktionsgemisch ausgefällt und getrocknet. Durch wechselweises Umkristallisieren aus Benzol und aus Isopropanol wurden erhalten:

14,4 g = 46 % der Theorie an 2,6-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-methylthio-pyrimidin, Schmelzpunkt  $194-196^{\circ}\text{C}$  (schwer löslich in Benzol, leicht löslich in Isopropanol)

und

12,8 g = 41 % der Theorie an 2-(1-Oxidothiomorpholino)-4,6-dichlor-5-methylthio-pyrimidin, Schmelzpunkt  $215 - 217^{\circ}\text{C}$  (schwer löslich in Isopropanol, leichter löslich in Benzol).

509810/1203

Beispiel U

6-Äthoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin 2341925

24 g (0,1 Mol) 4,6-Dichlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin (hergestellt nach Brown, Jacobsen, J.chem.Soc. 1965, 3776) werden bei 0°C in 200 ml Äthanol suspendiert. Zu dieser Suspension tropft man unter Rühren bei 0°C innerhalb 20 Minuten eine aus 2,35 g (0,102 Gramm-Atom) Natrium und 80 ml Äthanol hergestellte Natriumäthylat-Lösung und rührt nach beendeter Zugabe noch 45 Minuten bei 0°C nach. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 700 g zerstoßenes Eis gegeben, die abgeschiedenen gelben Kristalle abgesaugt, getrocknet und aus Benzin (60 - 100°C) umkristallisiert. Ausbeute: 20,8 g (83,5 % der Theorie)  
F.: 83-85,5°C

In gleicher Weise wurden durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und den entsprechenden Natriumalkoholaten folgende Verbindungen hergestellt:

- a) 4-Chlor-6-methoxy-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
F.: 77,5 - 79,5°C (Benzin);
- b) 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-n-propoxy-pyrimidin  
Öl, RF = 0,4, Kieselgel; Benzol/Benzin 1:1;
- c) 4-Chlor-6-isopropoxy-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
F.: 55-57°C (Benzin);
- d) 6-Allyloxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
F.: 51-52°C,  $Kp_{0,2}$ : 145-148°C;
- e) 6-n-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
Öl, RF = 0,45; Kieselgel; Benzol/Benzin = 1:1;
- f) 6-sec.-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
Öl, RF = 0,45, Kieselgel, Benzin/Essigester = 1:1
- g) 4-Chlor-2-methylthio-6-neopentyloxy-5-nitro-pyrimidin  
 $Kp_{0,01}$  : 98-103°C.

509810/1203



Beispiel V

2341925

6-Äthoxy-2-methylthio-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidin

15 g (0,06 Mol) 6-Äthoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin werden zusammen mit 5 g Kaliumcarbonat in 150 ml Äthanol suspendiert, mit der Lösung von 7,8 g (0,066 Mol) Thiomorpholin-1-oxid in 100 ml Äthanol versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß auf 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eiswasser gegossen. Die gelben Kristalle, die sich dabei abscheiden, saugt man ab, trocknet und kristallisiert aus Essigester unter Zusatz von Aktivkohle um. Ausbeute 17,7 g (88,5 % der Theorie), F.: 160-162°C.

In gleicher Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a) 6-Äthoxy-2-methylthio-4-thiomorpholino-5-nitro-pyrimidin  
aus 6-Äthoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Thiomorpholin.  
F.: 117,5 - 119,5°C (Essigester/Benzin)
- b) 6-Äthoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-pyrimidin  
aus 6-Äthoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Thiomorpholin-1,1-dioxid.  
F.: 160-163°C (Essigester)
- c) 6-Äthoxy-2-methylthio-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin  
aus 6-Äthoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Morpholin, F.: 114,5 - 116°C (Äthanol)
- d) 6-Methoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin  
aus 4-Chlor-6-methoxy-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Thiomorpholin-1-oxid (Reaktionstemperatur 20°C, Reaktionsdauer 15 Stunden), F.: 175-177,5°C (Äthanol)

509810/1203

2341925

- e) 6-Allyloxy-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin  
aus 6-Allyloxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und  
Thiomorpholin. (Reaktionstemperatur 20°C, Reaktionszeit  
2 Stunden)  
F.: 89-90,5°C (Benzin 60-80°C)
- f) 6-Allyloxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
aus 6-Allyloxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und  
Thiomorpholin-1,1-dioxid. (Reaktionstemperatur 20°C,  
Reaktionszeit 2 Stunden), F.: 147-149°C (Benzin 60 - 80°C/  
Essigester = 2 : 3)
- g) 4-(1,1-Dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-6-n-propoxy-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-n-propoxy-pyrimidin und  
Thiomorpholin-1,1-dioxid.  
F.: 160-162°C (Isopropanol)
- h) 2-Methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-n-propoxy-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-n-propoxy-pyrimidin und  
Thiomorpholin-1-oxid.  
F.: 146-148°C (Isopropanol)
- i) 2-Methylthio-5-nitro-6-n-propoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-n-propoxy-pyrimidin und  
Thiomorpholin.  
F.: 76-78,5°C (Äthanol)
- j) 2-Methylthio-4-morpholino-5-nitro-6-n-propoxy-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-n-propoxy-pyrimidin und  
Morpholin.  
F.: 89 - 90°C (Isopropanol)

509810/1203

- k) 4-(1,1-Dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-6-iso-propoxy-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-iso-propoxy-pyrimidin  
und Thiomorpholin-1,1-dioxid.  
F.: 168-170°C (Isopropanol)
- l) 2-Methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-iso-propoxy-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-isopropoxy-pyrimidin  
und Thiomorpholin-1-oxid.  
F.: 127-129°C (Isopropanol)
- m) 2-Methylthio-5-nitro-6-iso-propoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-isopropoxy-pyrimidin und  
Thiomorpholin.  
F.: 97 - 98,5°C (Benzin)
- n) 2-Methylthio-4-morpholino-5-nitro-6-iso-propoxy-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-5-nitro-6-iso-propoxy-pyrimidin und  
Morpholin.  
F.: 80 - 81°C (Benzin)
- o) 6-n-Butoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
aus 6-n-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und  
Thiomorpholin-1,1-dioxid.  
F.: 128-130°C (Äthanol)
- p) 6-n-Butoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin  
aus 6-n-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und  
Thiomorpholin-1-oxid.  
F.: 129-130,5°C (Äthanol)

- q) 6-n-Butoxy-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin  
aus 6-n-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und  
Thiomorpholin.  
F.: 107-109,5°C (Cyclohexan)
- r) 6-n-Butoxy-2-methylthio-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin  
aus 6-n-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und  
Morpholin.  
F.: 98-100°C (Cyclohexan)
- s) 6-sec.-Butoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
aus 6-sec-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
und Thiomorpholin-1,1-dioxid.  
F.: 162,5 - 164,5°C (Äthanol)
- t) 6-sec.-Butoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin  
aus 6-sec.-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
und Thiomorpholin-1-oxid.  
F.: 121,5 - 123°C (Äthanol)
- u) 6-sec.-Butoxy-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin  
aus 6-sec.-Butoxy-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
und Thiomorpholin.  
F.: 87,5 . 89°C (Cyclohexan)
- v) 2-Methylthio-6-neopentoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin  
aus 4-Chlor-2-methylthio-6-neopentoxy-5-nitro-pyrimidin und  
Thiomorpholin-1-oxid.  
F.: 125-127°C (Diisopropyläther)

509810/1203

w) 2-Methylthio-6-neopentoxy-5-nitro-4-thiomorpholino-  
pyrimidin

aus 4-Chlor-2-methylthio-6-neopentoxy-5-nitro-pyrimidin  
und Thiomorpholin.

F.: 102-104°C (Äthanol)

509810/1203

Beispiel W4-Chlor-6-dimethylamino-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin

36 g (0,15 Mol) 4,6-Dichlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin werden in 100 ml Aceton gelöst. Dazu tropft man nach Abkühlen auf  $-20^{\circ}\text{C}$  unter Rühren 33,8 g (= 0,3 Mol) 40 %ige wässrige Dimethylaminlösung. Nach zweistündigem Nachrühren wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, der gebildete Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Benzin umkristallisiert.

Ausbeute: 30 g (80,4 % der Theorie)

F.:  $108-110^{\circ}\text{C}$ .

In gleicher Weise wurden hergestellt:

a) 6-Chlor-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

aus 4,6-Dichlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Thiomorpholin-1-oxid (Reaktionstemperatur:  $-50^{\circ}\text{C}$ , Reaktionszeit: 1 Stunde)

F.:  $160-162^{\circ}\text{C}$  (Essigester)

b) 6-Chlor-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin

aus 4,6-Dichlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Thiomorpholin (Reaktionstemperatur:  $-50^{\circ}\text{C}$ , Reaktionszeit: 80 Minuten).

F.:  $138-140^{\circ}\text{C}$  (Benzin:Essigester = 2:3)

c) 4-Amino-6-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin

aus 4,6-Dichlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und konz. Ammoniak.

F.:  $176-177,5^{\circ}\text{C}$  (Tetrachlorkohlenstoff)

Beispiel X6-Dimethylamino-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin

3,4 g (0,014 Mol) 4-Chlor-6-dimethylamino-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin werden in 50 ml Aceton gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,9 g (0,027 Mol) Thiomorpholin in 20 ml Aceton tropfenweise versetzt. Nach 1,5-stündigem Nachrühren gibt man Eis zur Reaktionsmischung, saugt den gelben Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus Äthanol um.

Ausbeute: 3,35 g ( = 78,2 % der Theorie)

F.: 126-127,5°C.

In gleicher Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 6-Dimethylamino-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

aus 4-Chlor-6-dimethylamino-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Thiomorpholin-1-oxid.

F.: 161-162,5°C (Äthanol)

b) 6-Amino-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

aus 6-Amino-4-chlor-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Thiomorpholin-1-oxid.

F.: 239-242°C (Äthanol) .

Beispiel Y2-(N-Carbäthoxy-piperazino)-4,6-dihydroxy-5-nitro-pyrimidin

100 g (0,493 Mol) 2,4-Dihydroxy-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin  
(hergestellt nach Brown, Jacobsen J.Chem.Soc. 1965, 3776)

werden zusammen mit 156 g (0,986 Mol) N-Carbäthoxypiperazin  
unter Rühren 30 Minuten lang auf 120°C erhitzt. Das zu einer  
festen Masse erstarrte Reaktionsgemisch wird ohne weitere  
Behandlung aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 140,5 g (91,1 % der Theorie)

F.: 220-224°C.

In analoger Weise wurde hergestellt:

4,6-Dihydroxy-5-nitro-2-thiomorpholino-pyrimidin

aus 4,6-Dihydroxy-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und  
Thiomorpholin. F.: 220 - 223°C.

Beispiel Z4,6-Dichlor-5-nitro-2-thiomorpholino-pyrimidin

In eine Mischung von 1100 ml Phosphoroxychlorid und 190 ml  
Diäthylanilin trägt man portionsweise 190 g (0,735 Mol)  
2,4-Dihydroxy-5-nitro-2-thiomorpholino-pyrimidin ein, wobei  
die Temperatur der Mischung auf 60°C ansteigt.

Man erhitzt 3 Stunden zum Rückfluß, destilliert dann 600 ml  
Phosphoroxychlorid ab und gießt den Rückstand vorsichtig  
auf Eis. Die wässrige Phase extrahiert man mit Chloroform,  
die Chloroformphase wird über Natriumsulfat getrocknet, mit  
Aktivkohle behandelt und zur Trockne eingengt. Den Rückstand  
kristallisiert man zweimal aus Benzol/Benzin um.

Ausbeute: 44 g (20,4 % der Theorie)

F.: 164-165°C.

In analoger Weise wurde hergestellt:

2-(N-Carbäthoxy-piperazino)-4,6-dichlor-5-nitro-pyrimidin

aus 2-(N-Carbäthoxy-piperazino)-4,6-dihydroxy-5-nitro-  
pyrimidin und Phosphoroxychlorid.

F.: 120-121,5°C (Benzin)

509810/1203



Beispiel AA6-Äthoxy-4-chlor-5-nitro-2-thiomorpholino-pyrimidin

14,8 g (0,05 Mol) 4,6-Dichlor-5-nitro-2-thiomorpholino-pyrimidin werden in einem Gemisch von je 200 ml Aceton und Dioxan gelöst und die Lösung auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Dazu tropft man unter Rühren bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eine aus 1,15 g (0,05 Mol) Natrium und 100 ml Äthanol hergestellte Lösung von Natriumäthylat. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur nach, gießt auf Eis, saugt ab und kristallisiert aus Isopropanol um.

Ausbeute: 10,3 g (67,5 % d.Theorie), F.:  $149-150^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel BB2-(N-Carbäthoxy-piperazino)-6-chlor-4-thiomorpholino-pyrimidin

7,0 g (0,02 Mol) 2-(N-Carbäthoxy-piperazino)-4,6-dichlor-5-nitro-pyrimidin werden in 100 ml Aceton gelöst und bei  $-40^{\circ}\text{C}$  zunächst mit einer Lösung von 5 g Kaliumcarbonat und dann unter Rühren mit einer Lösung von 2,1 g (0,02 Mol) Thiomorpholin tropfenweise versetzt. Nach zweistündigem Nachrühren bei  $-40^{\circ}\text{C}$  wurde noch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt dann mit Eis, saugt den Niederschlag ab, trocknet und kristallisiert aus Benzin/Essigester um.

Ausbeute: 5,3 g (64,7 % der Theorie),

F.:  $134,5 - 136,5^{\circ}\text{C}$

509810/1203

Beispiel CC

6-Äthoxy-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

9 g (0,03 Mol) 6-Chlor-2-N-formyl-piperazino)-4-thio-morpholino-pyrimidin (F.: 198-201°C) gibt man zu einer aus 2,3 g (0,1 Mol) Natrium und 150 ml Äthanol hergestellten Natriumäthylatlösung und erhitzt das Gemisch im Autoklaven 2 Stunden lang auf 220°C. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf Wasser, extrahiert mit Chloroform, trocknet die Chloroform-Phase über Natriumsulfat und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Sorbens: Kieselgel für Säulenchromatographie, 0,2 - 5 mm, Merck; Laufmittel: Chloroform/Methanol = 9 : 1). Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute: 6,8 g (72,7 % der Theorie).

509810/1203

Beispiel DD

5-Carbamoyl-2,4,6-tri-hydroxy-pyrimidin

Wurde hergestellt nach der Vorschrift von H.C. Scarborough, W.A. Gould, J. Org. Chem 26, 3720 (1961) aus Barbitursäure und Harnstoff. (3 Stunden 160°C)

F.: > 350°C, Ausbeute: 87,7 % der Theorie.

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

5-Carbamoyl-4,6-di-hydroxy-2-thio-pyrimidin

aus Thiobarbitursäure und Harnstoff. (3 Stunden 170°C)

F.: > 350°C

Beispiel EE

5-Carbamoyl-4,6-dihydroxy-2-methylthio-pyrimidin

5,6 g (0,03 Mol) 5-Carbamoyl-4,6-dihydroxy-2-thio-pyrimidin werden zu einer Lösung von 4,2 g (0,105 Mol) Natriumhydroxid in 150 ml Wasser gegeben und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 4,7 g (0,033 Mol) Methyljodid versetzt. Nach dreistündigem Nachrühren wird das Reaktionsgemisch angesäuert, das ausgefällte Produkt abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert.

F.: > 360°C, Ausbeute 1 g (16,6 % der Theorie)

509810/1203

2341925

Beispiel FF

5-Cyan-2,4,6-trichlor-pyrimidin

Wurde hergestellt nach Poln. Patent 48 293; C.A. 52,  
7775 (1965) aus 5-Carbamoyl-2,4,6-trihydroxy-pyrimidin,  
Phosphoroxychlorid und Dimethylanilin (18 Stunden 100°C)  
F.: 123°C (Benzin 100-140°C), Ausbeute: 65 % der Theorie.

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

5-Cyan-4,6-dichlor-2-methylthio-pyrimidin

aus 5-Carbamoyl-4,6-dihydroxy-2-methylthio-pyrimidin,  
und Phosphoroxychlorid/Diäthylanilin. (4 Stunden Rückfluß)  
F.: 107°C (Benzin)

Beispiel GG

4,6-Dihydroxy-4-formyl-2-methylthio-pyrimidin

Das nach der Vorschrift von M. Ridi, Gazz. chim. ital.  
79, 175 (1949) hergestellte 4,6-Dihydroxy-5-formyl-2-  
methylthio-pyrimidin wird in wäßrig-alkalischer Lösung  
mit Methyljodid durch 4-stündiges Rühren bei 0°C in  
97,8 %iger Ausbeute methyliert.

Beispiel HH

4,6-Dichlor-5-dichlormethyl-2-methylthio-pyrimidin

121 g (0,58 Mol) 4,6-Dihydroxy-5-formyl-2-methylthio-  
pyrimidin werden vorsichtig mit 600 ml Phosphoroxychlorid  
versetzt, wobei eine heftige Reaktion eintritt, nach  
deren Abklingen 80 ml Diäthylanilin zugesetzt werden.  
Man erhitzt 6 Stunden zum Rückfluß, destilliert das über-  
schüssige Phosphoroxychlorid im Vakuum ab, versetzt den

509810/1203

2341925

Rückstand vorsichtig mit Eis und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformphase wird gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Den Rückstand kristallisiert man unter Zusatz von A-Kohle aus Benzin um.

F.: 66°C, Ausbeute: 70 g (43,3 % der Theorie).

### Beispiel II

#### 6-Äthoxy-5-formyl-2-methylthio-4-thiomorpholino-pyrimidin

Eine Lösung von 11,4 g (0,041 Mol) 4,6-Dichlor-5-dichlor-methyl-2-methylthio-pyrimidin in 100 ml Äthanol wird unter Rühren und Eiskühlung mit einer aus 0,95 g (0,041 Mol) Natrium und 50 ml Äthanol hergestellten Natriumäthylatlösung tropfenweise versetzt. Nach einstündigem Nachrühren wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abziehen des Chloroforms wird mit Dioxan aufgenommen, unter Rühren und Kühlen mit 31 g (0,3 Mol) Thiomorpholin versetzt und über Nacht bei 20°C stehen gelassen. Nach Verdünnen mit Wasser wird das Gemisch mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Phase gewaschen, getrocknet und das Chloroform abgezogen. Den Rückstand reinigt man säulenchromatographisch (Sorbens: Kieselgel für Säulenchromatographie 0,2 - 0,5 mm, Merck: Laufmittel: Benzin/Essigester = 5:1). Die einheitlichen Fraktionen werden zur Trockene eingeengt und der Rückstand aus Benzin umkristallisiert.

F.: 101°C, Ausbeute: 5,6 g (45,6 % der Theorie)

$C_{12}H_{17}N_3O_2S_2$  (299,42)

Ber.	C	48,14	H	5,72	N	14,03
Gef.	C	48,45	H	5,82	N	13,78

509810/1203

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

a) 6-Äthoxy-5-formyl-2-methylthio-4-(1-oxido-thio-morpholino)-pyrimidin

Aus 4,6-Di-chlor-5-dichlormethyl-2-methylthio-pyrimidin, Natriumäthylat und Thiomorpholin-1-oxid.  
F.: 163°C (Essigester/Dioxan)

b) 6-Äthoxy-5-formyl-2-methylthio-4-piperazino-pyrimidin

Aus 4,6-Dichlor-5-dichlormethyl-2-methylthio-pyrimidin, Natriumäthylat und Piperazin.  
F.: 83°C (Äther/Benzin)

c) 6-Äthoxy-5-formyl-2-methylthio-4-morpholino-pyrimidin

Aus 4,6-Dichlor-5-dichlormethyl-2-methylthio-pyrimidin, Natriumäthylat und Morpholin.  
F.: 84°C (Benzin)

Beispiel JJ

5-Carbäthoxy-2,4-dihydroxy-pyrimidin

Wurde nach der Vorschrift von Calvert und Whitehead, J.Am. Chem. Soc. 74, 4267-4271 (1952) aus Äthoxymethylenmalonester und Harnstoff hergestellt.  
F.: 241 - 243°C

Auf analoge Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 5-Carbäthoxy-4-hydroxy-2-morpholino-pyrimidin

Aus Äthoxymethylenmalonester und Morpholino-guanidin  
F.: 164-166°C (Äthanol)

b) 5-Carbäthoxy-4-hydroxy-2-thiomorpholino-pyrimidin

Aus Äthoxymethylenmalonester und Thiomorpholino-guanidin  
F.: 163-165°C (Äthanol).

2341925

Beispiel KK

5-Carbäthoxy-2-chlor-4-thiomorpholino-pyrimidin

4 g (0,018 Mol) 5-Carbäthoxy-2,4-dichlor-pyrimidin [hergestellt nach A. Dornow, G. Petsch, Liebigs Ann. Chem. 588, 45-61 (1954)] werden in 70 ml eiskaltem Äthanol gelöst und unter Rühren bei 0°C mit einer Lösung von 4,1 g (0,036 Mol) Thiomorpholin versetzt. Der dabei entstehende dicke Kristallbrei wird nach 15-minütigem Nachrühren auf 150 ml Wasser gegossen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

F.: 70-71°C, Ausbeute: 4,8 g (92,3 % der Theorie)

$C_{11}H_{14}ClN_3OS$  (287,75)

Ber.	C	45,91	H	4,90	N	14,60
------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.	C	46,10	H	5,06	N	14,66
------	---	-------	---	------	---	-------

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

a) 5-Carbäthoxy-2-(chlor-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-pyrimidin

Aus 5-Carbäthoxy-2,4-dichlor-pyrimidin und Thiomorpholin-1,1-dioxid.

F.: 143-147°C (Benzin/Essigester).

b) 5-Carbäthoxy-2-chlor-4-morpholino-pyrimidin

Aus 5-Carbäthoxy-2,4-dichlor-pyrimidin und Morpholin.

F.: 85-87°C.

c) 5-Carbäthoxy-2-chlor-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

Aus 5-Carbäthoxy-2,4-dichlor-pyrimidin und Thiomorpholin-1-oxid.

F.: 123-126°C (Butanol/Cyclohexan).

509810/1203

2341925

d) 5-Carbäthoxy-2-chlor-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-  
6-methyl-pyrimidin

Aus 5-Carbäthoxy-2,4-dichlor-5-methyl-pyrimidin (hergestellt analog der Vorschrift von A. Dornow, G. Petsch, Liebigs Ann. Chem. 588, 45-61 (1954) aus dem nach R.W. Lamon, J. Het. Chem. 6, 261-264 (1969) gewonnenen 5-Carbäthoxy-2,4-dihydroxy-6-methyl-pyrimidin und Phosphoroxychlorid/Phosphorpentachlorid) und Thiomorpholin-1,1-dioxid.

F.: 145-148°C

Beispiel LL

5-Carbäthoxy-4-chlor-2-morpholino-pyrimidin

14,4 g (0,057 Mol) 5-Carbäthoxy-4-hydroxy-2-morpholino-pyrimidin werden in ein Gemisch von 100 ml Phosphoroxychlorid und 7 g Phosphorpentachlorid eingetragen und 20 Minuten zum Rückfluß erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wird abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser vorsichtig zersetzt und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat schwach alkalisch gestellt. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

F.: 79-80,5°C

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

5-Carbäthoxy-4-chlor-2-thiomorpholino-pyrimidin

Aus 5-Carbäthoxy-4-hydroxy-2-thiomorpholino-pyrimidin und Phosphoroxychlorid/Phosphorpentachlorid.

F.: 81-83°C (Äthanol)

509810/1203



2341925

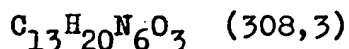
Beispiele zur Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

6-Methyl-4-morpholino-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

In eine auf etwa 5°C abgekühlte Lösung von 19,4 g (0,1 Mol) Piperazin-hexahydrat in 300 ml Aceton/Dioxan = 1/1 wird unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 2,6 g (0,01 Mol) 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin (F: 127-129°C, erhalten aus 2,4-Dichlor-6-methyl-5-nitro-pyrimidin und Morpholin) in 100 ml Aceton/Dioxan = 1/1 eingetropft. Nach etwa 1 Stunde werden die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in etwa 100 ml Wasser aufgenommen. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 3,0 g (97 % der Theorie). Nach einmaligem Umfällen aus etwa 0,2n-Salzsäure mittels 2n-Ammoniak schmilzt das 6-Methyl-4-morpholino-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin bei 143-145°C.



Ber.	C	50,65	H	6,55	N	27,21
------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.	C	50,70	H	6,74	N	27,55
------	---	-------	---	------	---	-------

Beispiel 2

6-Methyl-5 nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-6-methyl-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin (F. 106-108°C) und Piperazin. F. 141-143°C (Essigester).

509810/1203

Beispiel 3

6-Methyl-5-nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-6-methyl-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 147-150°C) und Piperazin.

F.: 176-178°C (Essigester).

Beispiel 4

4-Morpholino-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin (F. 153-155°C) und Piperazin.

F.: 97-100°C.

Beispiel 5

5-Nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin (F. 141-143°C) und Piperazin.

F.: 141-144°C (Äthanol).

Beispiel 6

5-Nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 155-157°C) und Piperazin.

F.: 135-145°C.

Beispiel 7

6-Äthyl-4-morpholino-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-Äthyl-2-chlor-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin (F. 87-88°C) und Piperazin.

F.: 107-109°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 8

6-Äthyl-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-Äthyl-2-chlor-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin (F. 72-73°C) und Piperazin.  
F.: 111-113°C.

Beispiel 9

6-Äthyl-5-nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-Äthyl-2-chlor-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 137-138°C) und Piperazin.  
F.: 176-178°C.

Beispiel 10

5-Nitro-2-piperazino-6-propyl-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-5-nitro-6-propyl-4-thiomorpholino-pyrimidin (Harz) und Piperazin.  
F.: 140-142°C.

Beispiel 11

5-Nitro-2-piperazino-6-propyl-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel aus 2-Chlor-5-nitro-6-propyl-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 108-111°C) und Piperazin.  
F.: 208-210°C (Methanol).

509810/1203

Beispiel 12

6-Isopropyl-5-nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-6-isopropyl-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 140-142°C) und Piperazin.

F.: 175-178°C (Methanol).

Beispiel 13

6-tert.-Butyl-5-nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-tert.-Butyl-2-chlor-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 155-157°C) und Piperazin.

F.: 185-188°C (Methanol).

Beispiel 14

2-(N-Carbäthoxypiperazino)-6-methyl-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-6-methyl-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 147-150°C) und N-Carbäthoxypiperazin.

F.: 150-152°C (Essigester).

Beispiel 15

2-(N-Formylpiperazino)-6-methyl-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-6-methyl-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 147-150°C) und N-Formylpiperazin.

F.: 202-204°C (Essigester).

509810/1203

2341925

Beispiel 16

4-(N-Formylpiperazino)-6-methyl-5-nitro-2-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-4-(N-formylpiperazino)-6-methyl-5-nitro-pyrimidin (F. 163-165°C) und Thiomorpholin-1-oxid.

F.: 155-158°C (Wasser).

Beispiel 17

6-Methyl-5-nitro-4-piperazino-2-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt aus 4-(N-Formylpiperazino)-6-methyl-5-nitro-2-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 155-158°C) durch mehrstündiges Kochen mit Natriumhydroxyd in Methanol unter Rückfluß.

F.: 177-180°C (Wasser).

Beispiel 18

5-Nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonsäuremethylester (F. 164-165°C) und Piperazin.

F.: 196-198°C, Zers. (Methanol).

Beispiel 19

5-Nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidin  
carbonsäure-äthylester

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonsäureäthylester (F. 128-130°C) und Piperazin.

F.: 173-175°C.

509810/1203

Beispiel 20

5-Chlor-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidin-carbonitril

In eine Lösung von 19,4 g (0,1 Mol) Piperazin-hexahydrat in 100 ml Dioxan werden 5,8 g (0,02 Mol) 2,5-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonitril (F. 145-147°C, erhalten aus 2,4,5-Trichlor-4-pyrimidincarbonitril und Thiomorpholin-1-oxid) langsam eingetragen, wobei unter leichter Selbsterwärmung rasch Lösung eintritt. Nach kurzem Stehen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum fast zur Trockne eingeeengt und der verbleibende Rückstand in etwa 100 ml Wasser aufgenommen. Das als schwach gelblicher Niederschlag abgeschiedene Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (F. 203-205°C).

Ausbeute 6,4 g (94 % der Theorie).

Nach einmaligem Umfällen aus etwa 0,2n-Salzsäure mittels Ammoniak schmilzt das 5-Chlor-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonitril bei 206-208°C.

$C_{13}H_{17}N_6OSCl$  (340,8)

Ber.	C	45,81	H	5,03	S	9,41	Cl	10,40
Gef.	C	45,50	H	5,04	S	9,45	Cl	10,60

Die gleiche Substanz wird auch aus dem 5-Chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril-hydrochlorid (F. 297-299°C, Zers.) durch Oxidation mittels Natriummetaperjodat in Wasser erhalten.

Beispiel 21

5-Chlor-4-morpholino-2-piperazino-6-pyrimidincarbonitril

Hergestellt analog Beispiel 20 aus 2,5-Dichlor-4-morpholino-6-pyrimidincarbonitril (F. 115-116°C) und Piperazin.  
F.: 176-179°C.

509810/1203

Beispiel 22

5-Chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril

Hergestellt analog Beispiel 20 aus 2,5-Dichlor-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril (F. 126-127°C) und Piperazin.

F.: 137-140°C.

Durch Umkristallisieren der Base aus 0,1n-Salzsäure wird das Hydrochlorid erhalten.

F.: 297-299°C (Zersetzung).

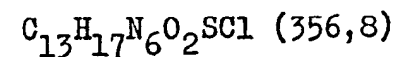
Beispiel 23

5-Chlor-2-piperazino-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonitril

In eine Lösung von 2,6 g (0,03 Mol) Piperazin in 50 ml Dioxan werden 1,8 g (0,005 Mol) 2-Äthylsulfonyl-5-chlor-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonitril (F. 234-237°C, erhalten aus 2-Äthylthio-5-chlor-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril durch Oxidation mittels Kaliumpermanganat in verd. Salzsäure) langsam eingetragen. Nach kurzem Stehen wird die Reaktionslösung im Vakuum fast zur Trockne eingengt und der verbleibende Rückstand in etwa 50 ml Wasser aufgenommen. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 1,4 g (78 % der Theorie).

Nach Umkristallisieren aus Methanol/Dioxan = 9/1 schmilzt das 5-Chlor-2-piperazino-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonitril bei 235-237°C.



Ber.	C	43,76	H	4,80	N	23,55	Cl	9,94
Gef.	C	43,90	H	4,83	N	23,40	Cl	10,00

Die gleiche Substanz wird auch aus dem 2,5-Dichlor-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonitril (F. 198-199°C) durch Umsetzen mit Piperazin analog Beispiel 20 erhalten.

509810/1203

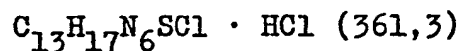
Beispiel 24

5-Chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril-  
hydrochlorid

1,0 g (0,003 Mol) 5-Chlor-2-phenoxy-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril (F. 112-114°C, erhalten aus 2,5-Dichlor-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril und Natriumphenolat in Phenol) werden mit 1,3 g (0,015 Mol) Piperazin in 50 ml Dioxan 4 Stunden lang auf etwa 50°C erwärmt. Nach weitergehendem Einengen der erhaltenen Lösung im Vakuum wird der verbleibende Rückstand in etwa 40 ml Wasser aufgenommen. Das abgeschiedene Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 0,7 g (72 % der Theorie).

Nach Umkristallisieren aus 0,1n-Salzsäure schmilzt das 5-Chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitrilhydrochlorid bei 297-299°C unter Zersetzung.



Ber. N 23,26

Gef. N 23,62

Die gleiche Substanz wird in analoger Weise auch aus dem 2-Äthylthio-5-chlor-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril (F. 114-117°C) durch etwa 8-stündiges Kochen mit Piperazin in Dioxan unter Rückfluß erhalten.



Beispiel 25

5-Chlor-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidin-carbonitril

0,3 g (ca. 0,001 Mol) 5-Chlor-4-phenoxy-2-piperazino-6-pyrimidincarbonitril (F. 126-128°C, erhalten aus 2,5-Dichlor-4-phenoxy-6-pyrimidincarbonitril und Piperazin in Aceton/Dioxan = 1/1 unter Kühlung) werden mit 2,4 g (0,02 Mol) Thiomorpholin-1-oxid 90 Minuten lang auf etwa 140°C erhitzt. Die dunkelgefärbte Schmelze wird in wenig Wasser aufgenommen und das abgeschiedene rohe Reaktionsprodukt über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Methanol/konz. Ammoniak = 8:1) gereinigt. Nach Umfällen aus 0,2n-Salzsäure mittels Ammoniak schmilzt das 5-Chlor-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonitril bei 206-208°C, es ist mit der in Beispiel 20 erhaltenen Substanz identisch.

Beispiel 26

5-Brom-2-piperazino-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 20 aus 5-Brom-2-chlor-4-thiomorpholino-6-pyrimidincarbonitril (F. 138-142°C) und Piperazin. Durch Lösen der Base in Aceton und Zugabe alkoholischer Salzsäure wird das Hydrochlorid erhalten F.: 245-247°C (Zersetzung).

509810/1203

2341925

Beispiel 27

5-Brom-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidin-carbonitril

Hergestellt analog Beispiel 20 aus 5-Brom-2-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonitril (F. 180-182°C) und Piperazin. F.: 180-185°C (Aceton).

Beispiel 28

5-Chlor-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidin-carbonsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 20 aus 2,5-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonsäuremethylester (F.: 140-142°C) und Piperazin.  
F.: 160-161°C.

Beispiel 29

5-Brom-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidin-carbonsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 20 aus 5-Brom-2-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-pyrimidincarbonsäuremethylester (F. 166-168°C) und Piperazin.  
F.: 160-163°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 30

6-Methyl-4-piperazino-2-(1-oxidothiomorpholino)-5-pyrimidin-carbonitril

2,7 g (0,01 Mol) 4-Chlor-6-methyl-2-(1-oxidothiomorpholino)-5-pyrimidincarbonitril (F. 251-253°C, erhalten aus 2,4-Dichlor-6-methyl-5-pyrimidincarbonitril und Thiomorpholin-1-oxid in Aceton unter Kühlung) werden mit einer Lösung von 8,6 g (0,1 Mol) Piperazin in 80 ml Dioxan etwa 30 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum größtenteils abdestilliert. Beim Aufnehmen des verbleibenden Rückstandes in etwa 80 ml Wasser und Zugabe einer geringen Menge 8n-Natronlauge scheidet sich das Reaktionsprodukt als zunächst schmieriger, jedoch bald erstarrender Niederschlag ab. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 2,8 g (87 % der Theorie).

Nach einmaligem Umfällen aus etwa 0,2n-Salzsäure mittels 2n-Natronlauge und einmaligem Umkristallisieren aus Wasser schmilzt das 6-Methyl-4-piperazino-2-(1-oxidothiomorpholino)-5-pyrimidincarbonitril bei 215-216°C.

Ausbeute 1,9 g (59 % der Theorie).

$C_{14}H_{20}N_6OS$  (320,4)

Ber.	C	52,48	H	6,29	N	26,23	S	10,01
Gef.	C	52,10	H	6,26	N	26,05	S	10,01

509810/1203

2341925

Beispiel 31

5-Chlor-6-methyl-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 30 aus 2,5-Dichlor-6-methyl-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 125-130°C) und Piperazin.

F.: 163-165°C (Essigester).

Beispiel 32

5-Brom-6-methyl-4-morpholino-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 30 aus 5-Brom-2-chlor-6-methyl-4-morpholino-pyrimidin (F. 98-100°C) und Piperazin.

F.: 86-90°C.

Beispiel 33

5-Brom-6-methyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 30 aus 5-Brom-2-chlor-6-methyl-4-thiomorpholino-pyrimidin (F. 125-126°C) und Piperazin.

F.: 111-112°C.

Beispiel 34

5-Brom-6-methyl-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 30 aus 5-Brom-2-chlor-6-methyl-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (128-130°C) und Piperazin.

F.: 158-160°C.

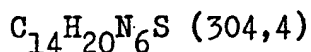
509810/1203

2341925

Beispiel 35

6-Methyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-5-pyrimidincarbonitril

2,7 g (0,01 Mol) 4-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-methyl-5-pyrimidincarbonitril (F. 192-194°C, erhalten aus 2,4-Dichlor-6-methyl-5-pyrimidincarbonitril und N-Formylpiperazin in Aceton unter Kühlung) werden mit 2,1 g (0,02 Mol) Thiomorpholin in 60 ml Dioxan etwa 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in etwa 60 ml Isopropanol in Gegenwart von Natriumhydroxyd abermals etwa 30 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird das verbleibende rohe Reaktionsprodukt einmal aus verd. Salzsäure mittels konz. Ammoniak umgefällt und aus Methanol/Wasser = 1/1 umkristallisiert. Das so erhaltene 6-Methyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-5-pyrimidincarbonitril schmilzt bei 146-148°C. Ausbeute 1,6 g (53 % der Theorie).



Ber.	C	55,24	H	6,62	N	27,61	S	10,54
Gef.	C	55,35	H	6,57	N	27,43	S	10,50

Beispiel 36

6-Methyl-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-pyrimidin-carbonitril

Hergestellt analog Beispiel 35 aus 4-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-methyl-5-pyrimidincarbonitril (F. 192-194°C) und Thiomorpholin-1-oxid.  
F.: 208-210°C (Wasser).

509810/1203

2341925

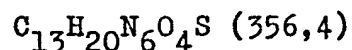
Beispiel 37

6-Methyl-5-nitro-2-piperazino-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-pyrimidin

In eine auf etwa 5°C abgekühlte Lösung von 1,6 g (0,005 Mol) 6-Methyl-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin (F. 141-143°C) in etwa 60 ml 0,5n-Salzsäure werden unter Kühlung und Rühren eine Lösung von 0,8 g (0,005 Mol) Kaliumpermanganat in 30 ml Wasser langsam eingetropft. Nach 1-stündigem Rühren bei etwa 5°C wird der abgeschiedene Braunstein mittels Natriumbisulfit-Lösung entfernt. Durch Zugabe von konz. Ammoniak wird das Reaktionsprodukt ausgefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (F. 208-211°C).

Ausbeute 1,4 g (79 % der Theorie).

Nach mehrmaligem Umfällen aus 0,1n-Salzsäure mittels Ammoniak schmilzt das 6-Methyl-5-nitro-2-piperazino-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-pyrimidin bei 211-213°C.



Ber.	C	43,81	H	5,66	S	9,00
Gef.	C	43,60	H	5,74	S	9,06

Beispiel 38

5-Acetyl-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Acetyl-2-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 168-169°C, Zers.) und Piperazin. Zur Isolierung wird das in Wasser aufgenommene Prohprodukt, nach Abfiltrieren einer geringen Menge abgeschiedener Substanz und nach Zugabe von Natronlauge, mittels Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wird getrocknet und abdestilliert und der verbleibende Rückstand einmal aus Essigester umkristallisiert, F.: 143-145°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 39

6-Amino-5-nitro-2-piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-  
pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 30 aus 6-Amino-2-chlor-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 227-229°C, Zers.) und Piperazin durch etwa einstündiges Erhitzen in Dioxan unter Rückfluß.  
F.: 204-206°C.

Beispiel 40

2-(Homopiperazino)-6-methyl-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-  
pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-Chlor-6-methyl-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin (F. 147-150°C) und Homopiperazin. Durch Umsetzen der Base mit Maleinsäure in Aceton wird das Maleinat erhalten, F.: 180-182°C.

509810/1203

Beispiel 41

2341925

2-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-6-amino-pyrimidin

28,6 g 2-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-6-amino-pyrimidin (Schmelzpunkt 163-165°C) werden mit 51,6 g Thiomorpholin 2 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Danach verdünnt man mit 400 ml Wasser und rührt bis nach etwa 10 Minuten das zunächst ausgefallene Öl durchkristallisiert. Man löst in einem siedenden Gemisch von 600 ml Methanol mit 100 ml Chloroform. Beim Abkühlen im Eisbad erhält man reinweiße Kristalle. Ausbeute: 26 g (74 % der Theorie), F. 170-173°C.

Beispiel 42

2-Piperazino-4-thiomorpholino-6-amino-pyrimidin

10 g 2-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-6-amino-pyrimidin (Schmelzpunkt 170-173°C, werden in 350 ml siedendem n-Butanol mit 15 g pulverisiertem Ätzkali versetzt und 7 Stunden am Rückfluß gekocht. Man filtriert vom unlöslichen ab, dampft am Rotationsverdampfer zur Trockne ein und kristallisiert aus Toluol um, löst die weißen Kristalle der Fase in 70 ml Äthanol und säuert mit äthanolischer Salzsäure an. Die ausfallenden Kristalle des Dihydrochlorids saugt man ab und trocknet im Exsikkator über Schwefelsäure und Ätzkali. Ausbeute: 6,8 g (68 % der Theorie), F.: 212-214°C.

Beispiel 43

2-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-6-chlor-pyrimidin

1,0 g 2-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-6-hydroxy-pyrimidin (hergestellt aus 2-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-6-amino-pyrimidin (Schmelzpunkt 170-173°C) durch 15 Minuten langes Sieden mit halbkonzentrierter Salzsäure; F. 275-280°C) wird mit 30 ml Phosphoroxichlorid 90 Minuten am Rückfluß zum Sieden erhitzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Eisversetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte filtriert man mit Aktivkohle, dampft am Rotationsverdampfer ein. Den harzigen Rückstand verreibt man mit Wasser, wobei Kristallisation erfolgt. Man saugt ab und trocknet im Exsikkator über Schwefelsäure und Kaliumhydroxid. Ausbeute: 0,62 g (58 % der Theorie), F.: 132-135°C.

509810/1203



2341925

Die gleiche Substanz erhält man auf anderem Wege wie folgt:

3,0 g 2-Carbäthoxy-4,6-dichlor-pyrimidin (Schmelzpunkt 163-164°C) löst man in 30 ml Aceton, versetzt mit einer Lösung von 1,3 g Kaliumcarbonat in 2 ml Wasser und 4,2 g Thiomorpholin. Man kocht 2 Stunden am Rückfluß, dampft am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Den Rückstand nimmt man in Chloroform auf, wäscht fünfmal mit Wasser und gewinnt durch Abdampfen des Chloroforms einen Rückstand, der aus Toluol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 2,45 g (66 % der Theorie), F.: 137-139°C.

#### Beispiel 44

##### 2-Carbäthoxypiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-amino-pyrimidin

19,0 g 2-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-6-amino-pyrimidin (Schmelzpunkt 163-166°C) werden mit 23,8 g Thiomorpholin-S-oxid 1,5 Stunden lang in der Schmelze auf 150°C erhitzt. Danach verdünnt man mit 250 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Nach Trocknen mit Natriumsulfat dampft man ab und erhält einen glasig-schaumigen Rückstand, der im Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet wird.

Ausbeute: 21,6 g (88,5 % der Theorie)

Analyse: Gef.	C 48,70	H 6,41	N 22,55	S 8,81
Ber.	48,88	6,56	22,81	8,70

#### Beispiel 45

##### 2-Carbäthoxypiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-thio-cyanato-6-amino-pyrimidin

12,00 g 2-Carbäthoxypiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-amino-pyrimidin (s. vorstehendes Beispiel) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst, mit 4,83 g Pyridin und 13,5 g Kaliumrhodanid versetzt und kräftig gerührt. Bei einer Temperatur von 0°C tropft man sodann eine Lösung von 5,22 g Brom in 10 ml Dimethylformamid innerhalb 15 Minuten zu; es wird noch 1 Stunde bei 0 - 5°C nachgerührt. Dann versetzt man

509810/1203

mit 300 ml Eiswasser. Der kristalline Niederschlag, der sich innerhalb einer Stunde, bei 0°C abscheidet, wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet.  
Ausbeute: 11,2 g (80,8 % der Theorie), F.: 169-173°C.

Beispiel 46

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-amino-pyrimidin-dihydrobromid

7,06 g 2-Piperazino-4-thiomorpholino-6-amino-pyrimidin-dihydrochlorid (Schmelzpunkt 212-214°C) werden in 60 ml Wasserstoffperoxid, gelöst in 10 ml Wasser, versetzt. Man läßt 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, stellt mit Natronlauge alkalisch, sättigt mit Natriumchlorid und extrahiert 5 mal mit einem Gemisch von Chloroform/Methanol im Verhältnis 2 : 1. Man destilliert das Lösemittel ab, löst den Rückstand in ca. 50°C heißem Äthanol und setzt 63 %ige Bromwasserstoffsäure bis zur sauren Reaktion hinzu. Das auskristallisierende Dihydrobromid wird mit kaltem Äthanol gewaschen und im Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet.  
Ausbeute: 6,6 g (72 % der Theorie), F.: 259°C.

Beispiel 47

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-thiocvanato-6-amino-pyrimidin-dihydrobromid

Hergestellt analog Beispiel 1,2 aus 2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-amino-pyrimidin-dihydrobromid (Schmelzpunkt 259°C) mit Kaliumrhodanid und Brom in Dimethylformamid bei 5°C.  
Ausbeute: 71,8 % der Theorie, Schmelzpunkt: 234°C (Zers.)

509810/1203

2341925

Beispiel 48

2-Formyl-piperazino-4-thiomorpholino-6-chlor-pyrimidin

125,1 g 4-Thiomorpholino-2,6-dichlor-pyrimidin (Schmelzpunkt 118,5-121,5°C) werden in 1,2 Liter Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 125,6 g N-Monoformylpiperazin in 0,1 Liter Dioxan versetzt und 2,5 Stunden zum Sieden am Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene N-Monoformylpiperazin-hydrochlorid saugt man ab, verdünnt das Filtrat mit 2 Ltr. Wasser und kühlt im Eisbad. Die ausfallenden weißen Kristalle werden mit wenig 50 %igem Dioxan gewaschen und bei 100°C getrocknet. Ausbeute: 146 g (90 % der Theorie) Schmelzpunkt: 195-198°C.

Beispiel 49

2-Piperazino-4-thiomorpholino-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin-dihydrochlorid

3,0 g 2-Methylmercapto-4-thiomorpholino-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin (Schmelzpunkt 145 - 146°C) wird mit 8,0 g wasserfreiem Piperazin 1 Stunde lang in der Schmelze auf 130°C erhitzt. Danach verdünnt man mit 50 ml Wasser, worauf ein harziges Produkt ausfällt, welches beim Verreiben mit Aceton langsam durchkristallisiert. Man löst diese Substanz in Aceton, filtriert mit Aktivkohle und versetzt mit ätherischer Salzsäure, worauf das Dihydrochlorid ausfällt.

Ausbeute: 2,6 g (64,5 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 173°C (Zers.)

509810/1203

Beispiel 50

2341925

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidyl-6-malonsäurediäthylester

1,44 g Natriumhydrid werden in 20 ml absolutem Dioxan suspendiert und unter ständigem Rühren tropft man eine Lösung von 10,8 g Malonsäure in 12 ml Dioxan ein und gibt dann eine heiße Lösung von 5,84 g 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlorpyrimidin in 95 ml Dioxan hinzu. Es bildet sich sogleich ein orangeroter Brei von 2-Formylpiperazino-4-(1-oxi-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidyl-6-malonsäurediäthylester-natriumsalz. Man verdünnt mit 100 ml Petroläther, läßt den Niederschlag absitzen und saugt ab. Das getrocknete Salz nimmt man in 50 ml Wasser auf, neutralisiert mit 2-n Salzsäure und extrahiert mit einem Gemisch von Chloroform/Methanol = 2 : 1. Die Extrakte hinterlassen nach dem Abdampfen einen gelben, harzigen Rückstand.

Ausbeute: 6,9 g (88,0 % der Theorie)

Die Substanz ist im Dünnschichtchromatogramm rein (Kieselgelplatte, Laufmittel: Benzol/Äthanol/konz. Ammoniak = 75 : 25 : 1;  $R_f$  = 0,55.

Beispiel 51

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidyl-6-essigsäureäthylester

In 100 ml absolutem Äthanol löst man 5,8 g Natrium, fügt 4,35 g 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidyl-6-malonsäurediäthylester (siehe vorausgehendes Beispiel) hinzu und kocht 1,5 Stunden lang die tiefdunkelrote Lösung am Rückfluß. Danach destilliert man das Äthanol ab, nimmt mit eiskaltem Wasser aus und extrahiert mit Essigester. Man dampft das Lösemittel ab und erhält eine harzige Substanz, die im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgelplatte, Laufmittel: Benzol/Äthanol/konz. Ammoniak = 75:25:1) rein erscheint.  $R_f$  = 0,4; Ausbeute: 1,2 g (34 % der Theorie).

509810/1203

2341925

Beispiel 52

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidyl-6-malonsäurediäthylester-hydrochlorid

2,95 g 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidyl-6-malonsäurediäthylester (Beispiel 50) werden in einem Gemisch von 75 ml Äthanol und 75 ml gesättigter äthanolischer Salzsäure gelöst und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach destilliert man im Vakuum bei Zimmertemperatur das Lösemittel ab und erhält einen kristallinen Rückstand, den man aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,57 g (52,3 % der Theorie), Schmelzpunkt: Cberhalb 335°C (Zers.). Dünnschichtchromatogramm: Kieselgelplatte, Laufmittel: Benzol/Äthanol/konz. Ammoniak = 75:25:1;  $R_f$  = 0,25.

Verbrennungsanalyse: Ber. C 43,80 H 5,61 N 16,13 Cl 6,81  
Gef. 43,80 5,69 15,87 6,97

Beispiel 53

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-methyl-mercaptopyrimidin

0,27 g Natriummetall löst man in 15 ml Äthanol und sättigt mit Methylmercaptan, während man gleichzeitig Stickstoff als Schutzgas durch das Reaktionsgefäß leitet. Dann gießt man in einem Guß eine etwa 80°C heiße Lösung von 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin in einem Gemisch von 20 ml Äthanol und 20 ml Dioxan hinzu. Es bildet sich sofort ein Niederschlag von Natriumchlorid; zur Vervollständigung der Reaktion läßt man noch eine Stunde nachrühren. Danach destilliert man die Lösemittel ab, verrührt den Rückstand mit Wasser und extrahiert dreimal mit Chloroform. Man trocknet mit Natriumsulfat, dampft das Chloroform ab und kristallisiert den zähen, gelben Rückstand aus Essigester um. Ausbeute: 2,5 g (62,5 % der Theorie), Schmelzpunkt: 168-173°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 54

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-methylmercapto-pyrimidin

1,8 g 2-Formylpiperazin-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-methylmercapto-pyrimidin (Schmelzpunkt 168-173°C) werden mit 50 ml 2 n-Salzsäure 45 Minuten lang auf dem Dampfbad erhitzt. Danach kühlt man auf Zimmertemperatur ab, versetzt mit wasserfreiem Kaliumcarbonat bis zur Stättigung und extrahiert mit Chloroform. Man trocknet über Kaliumcarbonat, destilliert das Lösemittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um.

Ausbeute: 0,6 g (36,1 % der Theorie), Schmelzpunkt: 230°C.

Beispiel 55

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-äthylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt 176-178°C) und Äthylmercaptan.

Ausbeute 63 % der Theorie, Schmelzpunkt 168-173°C.

Beispiel 56

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-äthylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-äthylmercapto-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 67 % der Theorie, Schmelzpunkt: 225-228°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 57

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-n-butylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und n-Butylmercaptan.

Ausbeute: 95,0 % der Theorie. Harzige Substanz, einheitlich im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgelplatte; Laufmittel: Benzol/Äthanol/konz. Ammoniak = 75:25:1;  $R_f = 0,5$ ; Sprühreagens: 0,5 %iges Kaliumpermanganat in Wasser, Dragendorff's Reagens).

Beispiel 58

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-butylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-butylmercapto-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 56,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 148-150°C.

Beispiel 59

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und Cyclohexylmercaptan.

Ausbeute: 85,5 % der Theorie, glasig harziges Präparat.

Beispiel 60

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylmercapto-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 38,1 % der Theorie, Schmelzpunkt: 193-195°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 61

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-hydroxy-äthylmercapto)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und 2-Hydroxyäthylmercaptan. Ausbeute: 55,8 % der Theorie, Schmelzpunkt: 200-202°C.

Beispiel 62

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-hydroxyäthylmercapto)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-hydroxyäthylmercapto)-pyrimidin und 2n-Salzsäure. Ausbeute: 29,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 213°C.

Beispiel 63

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-carbomethoxymethylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt 176-178°C) und Thioglykolsäuremethylester. Ausbeute: 72 % der Theorie, Schmelzpunkt: 120°C.

Beispiel 64

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-carbomethoxymethylmercapto-pyrimidin-monohydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 52 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-carbomethoxymethylmercapto-pyrimidin und methanolischer Salzsäure. Ausbeute: 71 % der Theorie, Schmelzpunkt: 150°C (Zers.).

509810/1203



2341925

Beispiel 65

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-benzylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt 176-178°C) und Benzylmercaptan.

Ausbeute: 72 % der Theorie, Schmelzpunkt: 75°C.

Beispiel 66

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-benzylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-benzylmercapto-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 53 % der Theorie, Schmelzpunkt: 219-220°C.

Beispiel 67

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-phenylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und Thiophenol.

Ausbeute: 86 % der Theorie, Schmelzpunkt: 140-150°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 68

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-phenyl-  
mercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-phenylmercapto-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 61 % der Theorie, Schmelzpunkt: 188-190°C.

Beispiel 69

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-carboxyphenylmercapto)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt 176-178°C) und Thiosalizylsäure.

Ausbeute: 74 % der Theorie, Schmelzpunkt 231-235°C.

Beispiel 70

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-mercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 53 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und Schwefelwasserstoff.

Ausbeute: 87 % der Theorie, Schmelzpunkt: oberhalb 240°C (Z).

Beispiel 71

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-n-propylmercapto-pyrimidin

1,9 g 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-mercapto-pyrimidin (Schmelzpunkt 240°C (Zers.)) werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 0,7 g Kaliummetholat

509810/1203

2341925

versetzt. Man gibt dann 1,2 g n-Propylbromid hinzu und rührt bei Zimmertemperatur 5 Stundenlang. Dann verdünnt man mit 100 ml Wasser und extrahiert das Reaktionsprodukt mit Chloroform. Nach Trocknen mit Natriumsulfat dampft man ein.

Ausbeute: 1,5 g (71 % der Theorie).

#### Beispiel 72

##### 2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-n-propylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-n-propylmercapto-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 62 % der Theorie, Schmelzpunkt: 147-150°C.

#### Beispiel 73

##### 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-allylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 71 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-mercapto-pyrimidin und Allylbromid.

Ausbeute: 94 % der Theorie.

#### Beispiel 74

##### 2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-allylmercapto-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-allylmercapto-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 45 % der Theorie, Schmelzpunkt: 139°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 75

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin

7,78 g 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt 176-178°C) löst man in 150 ml Dioxan, setzt 4,35 g Cyclohexylamin zu und erhitzt 1,5 Stunden zum Sieden. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 200 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml Chloroform. Nach Trocknen des Extraktes mit Natriumsulfat, filtriert man mit Aktivkohle, dampft ein und kristallisiert aus 150 ml Äthanol um.

Ausbeute: 7,6 g (84,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 254-257°C).

Beispiel 76

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin-monohydrochlorid

1,0 g 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin (Schmelzpunkt: 254-257°C) und 30 ml 2n-Salzsäure werden 1,5 Stunden lang auf dem Dampfbad erhitzt. Danach filtriert man und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,7 g (67 % der Theorie), Schmelzpunkt: 273-275°C (Z).

Beispiel 77

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-amino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und konzentriertem Ammoniak in Dioxan. Ausbeute: 48,6 % der Theorie, Schmelzpunkt: 256-259°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 78

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-methylamino-pyrimidin

Hergestellt aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und Methylamin in Dioxan bei Zimmertemperatur während 20 Stunden. Ausbeute: 54 % der Theorie, Schmelzpunkt: 210-214°C (Z).

Beispiel 79

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-methylamino-pyrimidin-monohydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-methylamino-pyrimidin und 2n-Salzsäure. Ausbeute: 76,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 280°C (Z).

Beispiel 80

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-hydroxyäthylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlorpyrimidin (Schmelzpunkt 176-178°C) und Äthanolamin. Ausbeute: 67,2 % der Theorie, Schmelzpunkt: 200-205°C.

Beispiel 81

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-hydroxyäthylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-hydroxyäthylamino)-pyrimidin und 2n-Salzsäure. Ausbeute: 43 % der Theorie, Schmelzpunkt: 173-178°C.

509810/1203

Beispiel 82

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und Methyl-cyclohexylamin.

Ausbeute: 78,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 239-242°C.

Beispiel 83

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 45,7 % der Theorie, Schmelzpunkt: 228-231°C.

Beispiel 84

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(1-adamantylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und 1-Adamantylamin.

Ausbeute: 58 % der Theorie, Schmelzpunkt: 257-260°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 85

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(1-adamantylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 52 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(1-adamantylamino)-pyrimidin und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 47 % der Theorie, Schmelzpunkt: 230°C (Zers.).

Beispiel 86

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-phenylamino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und Anilin.

Ausbeute: 73,2 % der Theorie, Schmelzpunkt: 200-204°C.

Beispiel 87

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-phenylamino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-phenylamino-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 46,4 %, Schmelzpunkt: 235°C.

Beispiel 88

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-biphenylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin und 4-Biphenylamin.

Ausbeute: 74,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 282-286°C.

509810/1203

2341925

Beispiel 89

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-biphenylamino)-pyrimidin-monohydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-biphenylamino)-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 95,0 % der Theorie, Schmelzpunkt: 174-178°C.

Beispiel 90

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-chlorphenylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und 4-Chloranilin.

Ausbeute: 72,9 % der Theorie, Schmelzpunkt: 248°C.

Beispiel 91

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-chlorphenylamino)-pyrimidin-monohydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-chlorphenylamino)-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 53,2 % der Theorie, Schmelzpunkt: 300°C (Zers.)

Beispiel 92

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-2-carboxyphenylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und Anthranilsäure unter Zusatz der dreifach molaren Menge von Triäthylamin.

Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: 163-167°C (Zers.).

509810/1203



2341925

Beispiel 93

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-carboxyphenylamino)-pyrimidin-monohydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-carboxyphenylamino)-pyrimidin und 2n-Salzsäure.

Ausbeute: 73,4 % der Theorie, Schmelzpunkt: 290°C.

Beispiel 94

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-carbomethoxyphenylamino)-pyrimidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 52 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-carboxyphenylamino)-pyrimidin und methanolischer Salzsäure durch dreistündiges Kochen am Rückfluß.

Ausbeute: 53,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 210°C (Zers.).

Beispiel 95

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-pyridylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt 176-178°C) und 2-Aminopyridin.

Ausbeute: 52 % der Theorie, Schmelzpunkt: 240-243°C.

Beispiel 96

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-pyridylamino)-pyrimidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 52 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(2-pyridylamino)-pyrimidin und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 73 % der Theorie, Schmelzpunkt: 237,5-240°C (Zers.).

509810/1203

Beispiel 97

2341925

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-pyridylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin und 4-Amino-pyridin.

Ausbeute: 52,0 % der Theorie, Schmelzpunkt: 240-243°C.

Beispiel 98

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-pyridyl-amino)-pyrimidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 52 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-(4-pyridylamino)-pyrimidin und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 81,8 % der Theorie, Schmelzpunkt 335°C (Zers.).

Beispiel 99

2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-camphidino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 176-178°C) und Camphidin in Äthanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie.

Beispiel 100

2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-camphidino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 42 aus 2-Formylpiperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-camphidino-pyrimidin durch 3-stündiges Kochen mit methanolischer Kalilauge.

Ausbeute: 45 % der Theorie, einheitlich im Dünnschicht-chromatogramm (Kieselgelplatte, Laufmittel Benzol/Äthanol/conc. Ammoniak = 75:25:1.  $R_f$  = 0,3.

509810/1203

Beispiel 101

2341925

2-(4-Carbamyl-piperazino)-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin

460 mg 2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin-hydrochlorid (Schmelzpunkt: 275°C (Z)) werden in 8 ml heißem Wasser gelöst und mit einer Lösung von 89 mg Kaliumcyanat in 2 ml Wasser versetzt. Nach wenigen Sekunden fallen gelbe Kristalle aus, welche man aus 20 ml Dioxan unter Zusatz von 5 Tropfen Wasser umkristallisiert. Zur Vervollständigung der Kristallisation versetzt man mit 20 ml Äther und stellt 2 Stunden in ein Eisbad.

Ausbeute: 240 mg (55,8 % der Theorie). Schmelzpunkt: 263-266°C.

Beispiel 102

2-Piperazino-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin

68 g 2-Piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin werden in 100 ml 2n Schwefelsäure gelöst, auf 10°C abgekühlt und innerhalb 15 Minuten tropft man sodann 0,316 g Kaliumpermanganat, gelöst in 20 ml 2n-Schwefelsäure hinzu. Man läßt 3 Stunden bei 10°C stehen und saugt dann die ausgefallenen gelbbraunen Kristalle ab; diese Substanz suspendiert man in 30 ml Wasser, versetzt mit konzentriertem Ammoniak im Überschuß und extrahiert mit Chloroform. Der Chloroformextrakt wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,25 g (19 % der Theorie) Schmelzpunkt: 214-216°C.

Beispiel 103

2-Thiomorpholino-4-Formylpiperazino-6-chlor-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-Thiomorpholino-4,6-dichlor-

509810/1203

pyrimidin (Schmelzpunkt: 79,5-81,5°C) und Monoformylpiperazin.  
Ausbeute: 99 % der Theorie, Schmelzpunkt: 99-103°C.

Beispiel 104

2-(1-Oxido-thiomorpholino)-4-formylpiperazino-5-nitro-6-cyclohexyl-  
amino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 75 aus 2-(1-oxido-thiomorpholino)-4-formyl-piperazino-6-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 129-133°C) und Cyclohexylamin.

Ausbeute: 85,9 % der Theorie, Schmelzpunkt: 193-195°C.

Beispiel 105

2-(1-Oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-5-nitro-6-cyclohexylamino-  
pyrimidin-monohydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 aus 2-(1-Oxido-thiomorpholino)-4-formylpiperazino-5-nitro-6-cyclohexylamino-pyrimidin und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 97 % der Theorie, Schmelzpunkt: 298,5-300,5°C.

Beispiel 106

2-Piperazino-4-thiomorpholino-6-cyan-pyrimidin

Man tropft eine Lösung von 3,9 g 2-Chlor-4-thiomorpholino-6-cyan-pyrimidin in 70 ccm Dioxan unter Rühren zu einer auf 50°C erwärmten Lösung von 15,6 g Piperazinhexahydrat in 150 ccm Dioxan und erhitzt dann noch eine halbe Stunde bei dieser Temperatur nach. Man dampfte ein, nahm den Rückstand in Chloroform/Äthanol = 3:1 auf, wusch freies Piperazin mit Wasser aus, trocknete und dampfte ein.

Der Rückstand wurde in Isopropanol in das Maleinat übergeführt und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 46 % der Theorie, Schmelzpunkt: 186-188°C (Zers.).

509810/1203

Beispiel 107

2341925

5-Cyan-2,6-dipiperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Cyan-2,6-di-chlor-4-thio-morpholino-pyrimidin (F.: 180°C) und Piperazin in Dioxan (1 Stunde 100°C)

Ausbeute: 71,6 % der Theorie, F. des Dihydrochlorids: 330°C.

Beispiel 108

5-Cyan-6-methoxy-2-methylthio-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 4-Chlor-5-cyan-6-methoxy-2-methylthio-pyrimidin (F. 126°C) und Thiomorpholin in Dioxan (2 Stunden 20°C)

Ausbeute: 73,9 % der Theorie, F.: 134°C (Benzin 100-140°C).

Beispiel 109

5-Cyan-6-methoxy-2-morpholino-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 4-Chlor-5-cyan-6-methoxy-2-morpholino-pyrimidin (F.: 195-198°C) und Piperazin in Methanol (5 Stunden 20°C)

Ausbeute: 23,2 % der Theorie, F.: 155°C (Wasser)

Beispiel 110

5-Cyan-2-(N-formyl-piperazino)-6-methoxy-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 4-Chlor-5-cyan-2-(-formyl-piperazino)-6-methoxy-pyrimidin (F.: 146°C) und Thiomorpholin-1-oxid in Dioxan (3 Stunden 20°C).

Ausbeute: 40,6 % der Theorie, F.: 256-259°C (Isopropanol/Wasser)

509810/1203

Beispiel 111

2341925

5-Cyan-2-hydroxy-4-piperazino-6-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 4-Chlor-5-cyan-2-methoxy-6-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 92°C) und Piperazin in Dioxan (1 Stunde 20°C).

Ausbeute: 77,2 % der Theorie, F. des Hydrochlorids: (mit 0,5 Mol Kristallwasser): 350°C.

Beispiel 112

5-Äthyl-6-chlor-2-morpholino-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Äthyl-4,6-dichlor-2-morpholino-pyrimidin (F.: 94°C) und Piperazin in Dioxan (3 Stunden 100°C)

Ausbeute: 43,6 % der Theorie, F.: 89°C (Petroläther)

Beispiel 113

6-Äthoxy-5-cyan-2-methylthio-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 6-Äthoxy-4-chlor-5-cyan-2-methylthio-pyrimidin (F.: 99°C) und Thiomorpholin-1-oxid in Dioxan (2 Stunden 20°C).

Ausbeute: 71,3 % der Theorie, F.: 190°C (Isopropanol)

Beispiel 114

5-Äthyl-6-chlor-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Äthyl-2,6-dichlor-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 167-169°C) und Piperazin in Dioxan (1 Stunde 100°C).

Ausbeute: 70,8 % der Theorie, F.: 186-187°C (Isopropanol/Wasser)

509810/1203

Beispiel 115

2341925

5-Äthyl-6-chlor-2-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Äthyl-4,6-dichlor-2-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F. 97°C) und Piperazin in Dioxan (3 Stunden, 100°C)

Ausbeute: 89,6 % der Theorie, F.: 163°C (Isopropanol/Wasser)

Beispiel 116

5-Äthyl-6-chlor-2-(1-oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Äthyl-4,6-di-chlor-2-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 212°C) und Piperazin in Dioxan (1 Stunde, 100°C).

Ausbeute: 70,2 % der Theorie, F.: 178°C

Beispiel 117

5-Äthyl-6-chlor-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Äthyl-2,6-dichlor-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 130°C) und Piperazin in Dioxan (1 Stunde, 100°C)

RF-Wert = 0,6 (Polygram-Kieselgel-Platte, Methanol: Ammoniak = 10:1)

Ausbeute: 56,4 % der Theorie

$C_{14}H_{22}ClN_5OS$  (Mol-Gew. 343,90)

Ber.:	C	48,86	H	6,45	Cl	10,31	N	20,35	S	9,32
Gef.:		48,75		6,38		10,35		20,15		9,45

509810/1203

Beispiel 118

2341925

5-Äthyl-6-chlor-4-morpholino-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Äthyl-2,6-di-chlor-4-morpholino-pyrimidin (farbloses Öl vom Kp: 140-145°C / 0,01 Torr) und Piperazin in Dioxan (1 Stunde, 100°C).

Ausbeute: 59,2 % der Theorie, F.: 83-86°C (Benzin 60-100°C)

Beispiel 119

5-Äthyl-6-chlor-4-piperazino-2-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Äthyl-4,6-di-chlor-2-thiomorpholin-pyrimidin (F.: 97°C) und Piperazin in Dioxan (1 Stunde, 100°C)

Ausbeute: 69,5 % der Theorie, F.: 103°C (Benzin 30-50°C)

Beispiel 120

5-Äthyl-6-chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Äthyl-2,6-dichlor-4-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 94°C) und Piperazin (1 Stunde, 100°C).

Ausbeute: 66,1 % der Theorie, F.: 79°C (Petroläther)

Beispiel 121

5-Carbäthoxy-2-piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Carbäthoxy-2-chlor-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 123-126°C) und Piperazin in Dioxan (20 Minuten, 100°C)

Ausbeute: 11 % der Theorie, F. der Base (mit 1 Mol Kristallwasser): 126-130°C (Zers.) (aus Essigester/Äther)

509810/1203



Beispiel 122

2341925

5-Carbäthoxy-4-piperazino-2-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Carbäthoxy-4-chlor-2-thio-morpholino-pyrimidin (F.: 81-83°C) und Piperazin in Dioxan (20 Minuten, 100°C).

Ausbeute: 51 % der Theorie, F.: 94-97°C (Benzin/Essigester)

Beispiel 123

5-Carbäthoxy-2-morpholino-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Carbäthoxy-4-chlor-2-morpholino-pyrimidin (F.: 79-80,5°C) und Piperazin in Dioxan (10 Stunden, 100°C)

Ausbeute: 33,4 % der Theorie, F.: 99-101,5°C (Benzin/Essigester)

Beispiel 124

5-Carbäthoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-6-methyl-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5-Carbäthoxy-2-chlor-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-6-methyl-pyrimidin (F.: 145-148°C) und Piperazin in Dioxan (20 Minuten, 100°C)

Ausbeute: 74 % der Theorie, F.: 154-159°C (Äthanol/Benzin 30-50°)

Beispiel 125

5-Carbäthoxy-2-piperazino-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-5-carbäthoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 143-147°C) und Piperazin in Dioxan (2 Stunden, 100°C).

Ausbeute: 14,4 % der Theorie, F.: 160-164°C (Wasser)

509810/1203

Beispiel 126

2341925

5-Carbäthoxy-4-morpholino-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-5-Carbäthoxy-4-morpholino-pyrimidin (F.: 85-87°C) und Piperazin (30 Minuten, 100°C)  
Ausbeute: 10,1 % der Theorie, F. der Base (mit 3,5 Mol Kristallwasser): 74-79°C (aus Wasser)

Beispiel 127

2-(1,1-Dioxido-thiomorpholino)-4-N-formyl-piperazino-6-cyan-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-N-formylpiperazino-6-cyan-pyrimidin (Schmelzpunkt: 114-115°C) und Thiomorpholin-1,1-dioxid in Dioxan (1 Stunde, 100°C).  
Ausbeute: 38 % der Theorie, Schmelzpunkt: 280-282°C (aus Dimethylformamid)

Beispiel 128

5-Carbäthoxy-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-5-carbäthoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 70-71°C) und Piperazin in Dioxan (2 Stunden, 100°C)  
Ausbeute: 17,5 % der Theorie, F.: 115°C (Benzin/Benzol)

Beispiel 129

2-Thiomorpholino-4-N-formyl-piperazino-6-cyan-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-N-formyl-piperazino-6-cyan-pyrimidin (Schmelzpunkt: 114-115°C) und Thiomorpholin in Dioxan (30 Minuten 100°C).  
Ausbeute: 77 % der Theorie, Schmelzpunkt: 179-181°C (aus Isopropanol)

509810/1203

Beispiel 130

2341925

2-(1-Oxidothiomorpholino)-4-N-formylpiperazino-6-cyan-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-N-formylpiperazino-6-cyan-pyrimidin (Schmelzpunkt: 114-115°C) und Thiomorpholin-sulf-oxid in Dioxan (30 Minuten, 100°C).

Ausbeute: 65 % der Theorie, Schmelzpunkt: 236-238°C (aus Isopropanol)

Beispiel 131

2-Piperazino-4-(1,1-Dioxidothiomorpholino)-6-cyan-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-6-cyan-pyrimidin (Schmelzpunkt: 246-248°C) und Piperazin in Dioxan (30 Minuten, 50°C).

Ausbeute: 41 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 223-225°C (Zers.) (aus Methanol-Wasser = 9/1)

Beispiel 132

2-Piperazino-4-N-formylpiperazino-6-cyan-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-N-formylpiperazino-6-cyan-pyrimidin und (Schmelzpunkt: 114-115°C) Piperazin in Dioxan (30 Minuten, 50°C).

Schmelzpunkt des Hydrochlorid-Hydrates: über 360°C (aus Äthanol)

Beispiel 133

2-Piperazino-4-morpholino-6-cyan-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-morpholino-6-cyan-pyrimidin (Schmelzpunkt: 150-152°C) und Piperazin in Dioxan (30 Minuten, 50°C)

Schmelzpunkt des Maleinates: 184-186°C (Zers.) (aus n-Propanol)

509810/1203

Beispiel 134

2341925

2-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-cyan-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-cyan-pyrimidin (Schmelzpunkt: 189-191°C) und Piperazin in Dioxan (30 Minuten, 50°C)

Schmelzpunkt des Maleinates: 200-202°C (Zers.) (aus n-Propanol)

Beispiel 135

2-Thiomorpholino-4-piperazino-6-phenyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Thiomorpholino-4-chlor-6-phenyl-pyrimidin und Piperazin in Dioxan (6 Stunden, 100°C)

Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 333-335°C (Zers.) (aus Methanol-Essigester)

Beispiel 136

2-Thiomorpholino-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Thiomorpholino-4-chlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 64-65°C) und Piperazin in Dioxan durch 3-stündiges Erhitzen auf 90°C,

Schmelzpunkt des Maleinates: 179-181°C (aus n-Propanol)

Ausbeute: 55 % der Theorie

Beispiel 137

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-thiomorpholino-pyrimidin (Schmelzpunkt: 106-108°C) und N-Carbäthoxypiperazin durch Kochen in Dioxan.

Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 106-108°C (aus Isopropanol).

509810/1203

Beispiel 138

2341925

2-Piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin durch kurzes Kochen in Dioxan.

Ausbeute: 21 % der Theorie, Schmelzpunkt des Bis-hydrogenmaleinates: 163-165°C (aus n-Propanol)

Beispiel 139

2-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholin)-5-methyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-(1-Oxidothiomorpholino)-5-methyl-pyrimidin (Schmelzpunkt: 140-142°C) und Piperazin in Dioxan durch Erhitzen auf 90°C).

Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 285-287°C (Zers.) (aus Äthanol-Aceton).

Ausbeute: 61 % der Theorie

Beispiel 140

2-(1-Oxidothiomorpholino)-4-piperazino-5-methyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-(1-Oxidothiomorpholino)-4-chlor-5-methylpyrimidin (Schmelzpunkt: 192-195°C) und Piperazin durch 2-stündiges Kochen in Dioxan.

Ausbeute: 97 % der Theorie, Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 272-273°C (Zers.) (aus 80%igem Äthanol)

Beispiel 141

2-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-chlor-6-methoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2,5-Dichlor-4-(1-oxidothio-

509810/1203

morpholino)-6-methoxy-pyrimidin (Schmelzpunkt: 166-168°C) und Piperazin in Dioxan durch 2-stündiges Erwärmen auf 60°C.

Ausbeute: 41 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 198-200°C (Zers.) (aus Isopropanol und aus Äthanol).

#### Beispiel 142

##### 2-Methoxy-4-(1-Oxidothiomorpholino)-5-chlor-6-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 5,6-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-methoxy-pyrimidin (Schmelzpunkt: 113-115°C) und Piperazin in Dioxan (2 Stunden, 60°C).

Ausbeute: 47 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 180-182°C (Zers.) (aus n-Propanol).

#### Beispiel 143

##### 2-(1-Oxidothiomorpholino)-4-piperazino-5-chlor-6-methoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-(1-Oxidothiomorpholino)-4,5-dichlor-6-methoxy-pyrimidin (Schmelzpunkt: 172-174°C) und Piperazin in Dioxan (2 Stunden 60-70°C).

Ausbeute: 29 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 214-217°C (Zers.) (aus Äthanol)

#### Beispiel 144

##### 2-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-brom-6-methoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2,5-dibrom-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-methoxy-pyrimidin (Schmelzpunkt: 178-179°C) und Piperazin in Dioxan (1,5 Stunden, 60°C).

Ausbeute: 15 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 166-168°C (Zers.) (aus n-Propanol)

509810/1203

Beispiel 145

2-(1-Oxidothiomorpholino)-4-piperazino-5-methylthio-6-chlor-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-(1-Oxidothiomorpholino)-4,6-di-chlor-5-methylthio-pyrimidin (Schmelzpunkt: 215-217°C) und Piperazin in Dioxan (10 Minuten bei Raumtemperatur).

Ausbeute: 65 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 181-183°C (Zers.) (aus n-Propanol)

Beispiel 146

2-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-methylthio-6-chlor-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2,6-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-methylthio-pyrimidin (Schmelzpunkt: 194-196°C) und Piperazin in Dioxan (1 Stunde, 25°C).

Öl mit RF-Wert 0.7 (Methanol/konz. Ammoniak = 10/1 auf Polygram-Kieselgelplatten).

Beispiel 147

2-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-methylthio-6-methoxy-pyrimidin

3,6 g (10 mMol) 2-Piperazino-4-(1-Oxidothiomorpholino)-5-methylthio-6-chlor-pyrimidin wurden mit 2,0 g 95%igem Kaliummetholat in 50 ml Dioxan 2 Stunden lang gekocht. Nach Eindampfen und Versetzen mit Wasser wurde das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man ein Öl, das unter Äther kristallisierte.

Ausbeute: 2,0 g = 56 % der Theorie, Schmelzpunkt: 88°C (Zers.).

509810/1203

Beispiel 148

2341925

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-5-p-chlorphenylthio-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-5-p-chlorphenylthio-pyrimidin und Thiomorpholin in Dimethylformamid (8 Stunden, 140°C).

Ausbeute: 56 % der Theorie, Schmelzpunkt: 130-132°C (aus Äthanol)

Beispiel 149

2-Piperazino-4-thiomorpholino-5-p-chlorphenylthio-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 42 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-5-p-chlorphenylthio-pyrimidin durch 40-stündiges Kochen mit KOH in Isopropanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 195-197°C (aus Äthanol)

Beispiel 150

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-morpholino-5-methylthio-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-5-methylthio-pyrimidin und Morpholin in Dioxan (2 Stunden, Kochen).

Öl mit RF-Wert 0,8 (Essigester auf Polygram-Kieselgelplatten).

Beispiel 151

2-Piperazino-4-morpholino-5-methylthio-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 42 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-morpholino-5-methylthio-pyrimidin durch 28-stündiges Kochen mit KOH in Isopropanol.

Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 82-83°C (aus Isopropanol)

509810/1203



Beispiel 152

2341925

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-5-methylthio-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-5-methylthio-pyrimidin (Schmelzpunkt: 77-78°C) und Thiomorpholin in Dimethylformamid (8 Stunden, 140°C)

Ausbeute: 64 % der Theorie, Schmelzpunkt: 82-83°C (aus Isopropanol)

Beispiel 153

2-Piperazino-4-thiomorpholino-5-methylthio-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 42 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-5-methylthio-pyrimidin durch 13-stündiges Kochen mit KOH in Isopropanol.

Ausbeute: 32 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 178-180°C  
(aus Isopropanol)

Beispiel 154

2-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-fluor-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-Chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-fluor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 179-181°C) und Piperazin durch zweistündiges Kochen in Dioxan.

Ausbeute: 64 % der Theorie, Schmelzpunkt des Dihydrochlorid-hemihydrates: 203-205°C (aus Äthanol-Wasser)

Beispiel 155

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-6-phenyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-6-phenyl-pyrimidin (Schmelzpunkt: 124-126°C) und Thiomorpholin durch 72-stündiges Kochen in Dioxan.

509810/1203

Ausbeute: 87 % der Theorie, Schmelzpunkt: 182-184°C (aus Äthanol)

Beispiel 156

2-N-Carbäthoxypiperazino-4-(1,1-dioxidothiomorpholino)-6-phenyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 106 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-chlor-6-phenyl-pyrimidin und Thiomorpholin-1,1-dioxid durch 6-stündiges Erhitzen auf 140°C.

Ausbeute: 68,3 % der Theorie, Schmelzpunkt: 238-240°C (aus Dioxan).

Beispiel 157

2-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pyrimidin

1,5 g (4,4 mmol) 2-Piperazino-4-thiomorpholino-6-phenyl-pyrimidin, gelöst in 10 ccm Eisessig wurden bei 10°C mit 600 mg 30 proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in 5 ccm Eisessig innerhalb 15 Minuten versetzt. Man ließ über Nacht stehen, dampfte ein, nahm den Rückstand in wenig Wasser auf, setzte das Reaktionsprodukt mit NaOH frei und extrahiert es mit Chloroform/Äthanol = 3:1.

Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen wurde aus Isopropanol mit HCl das Dihydrochlorid gefällt.

Schmelzpunkt: 247-249°C.

Beispiel 158

6-Äthoxy-5-nitro-2-(1-oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 157 aus 6-Äthoxy-5-nitro-4-piperazino-2-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 84-86°C) und Wasserstoffperoxid (1 Stunde, 20°C)

F.: 108-110°C (Isopropanol/Petroläther)

509810/1203

Beispiel 1592-Piperazino-4-thiomorpholino-6-phenyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 42 aus 2-N-Carbäthoxypiperazino-4-thiomorpholino-6-phenyl-pyrimidin durch 24-stündiges Kochen mit KOH in Isopropanol.

Ausbeute: 55 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 199-201°C (Zers.) (aus n-Propanol)

Beispiel 1602-Piperazino-4-thiomorpholino-6-chlor-pyrimidin

Man kochte 2,5 g (0,01 Mol) 4-Thiomorpholino-2,6-dichlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 120-122°C) mit 4,8 g (0,025 Mol) Piperazin-hexahydrat 16 Stunden lang in 20 ccm Benzol. Man dampfte ein, nahm den Rückstand in Wasser auf, stellte mit Salzsäure auf pH 4 ein, saugte über Celite ab und setzte aus dem klaren Filtrat das Reaktionsprodukt mit Natronlauge frei. Durch Ausschütteln mit Essigester, Waschen, Trocknen und Eindampfen als Öl erhalten und in das Maleinat übergeführt, welches aus Äthanol umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 200 - 202°C (unter Zers.) zeigt. Ausbeute 61,5 % der Theorie.

Beispiel 1612-Thiomorpholino-4-piperazino-6-chlor-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 160 aus 2-Thiomorpholino-4,6-dichlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 79-81°C) und Piperazin-hexahydrat durch 3-stündiges Kochen in Benzol.

Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 191-193°C (aus Äthanol)

509810/1203

Beispiel 1622-Piperazino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-chlor-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 160 aus 4-(1-Oxidothiomorpholino)-2,6-dichlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 180-182°C) und Piperazin-hexahydrat durch 1 1/2-stündiges Kochen in Dioxan.

Ausbeute: 55 % der Theorie.

Harz mit RF-Wert 0.35 (Benzol-Isopropanol-konz. Ammoniak auf Polygram-Platten)

$C_{12}H_{18}ClN_5OS$  (315.84)

Ber.:	C	45,63 %	H	5,75 %	N	22,18 %	Cl	11,23 %	S	10,15 %
Gef.:		45,80		5,90		21,90		11,22		9,95

Beispiel 1632-(1-Oxidothiomorpholino)-4-piperazino-6-chlor-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 160 aus 2-(1-Oxidothiomorpholino)-4,6-dichlor-pyrimidin (Schmelzpunkt: 222-224°C) und Piperazin-hexahydrat durch 1 1/2-stündiges Kochen in Dioxan.

Ausbeute: 73 % der Theorie, Schmelzpunkt des Maleinates: 161-163°C (aus n-Propanol)

Beispiel 1642-Äthylthio-4-(1-oxidothiomorpholino)-5-chlor-6-piperazino-pyrimidin

5,0 g (0,0132 Mol) 2,5-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-formyl-piperazino-pyrimidin (Schmelzpunkt: 220-222°C) wurden mit einer Lösung von 0,04 Mol Natriumäthylmercaptid in Methanol/Dioxan 1 Stunde lang gekocht. Anschließend dampfte man ein und kochte den Rückstand zur Abspaltung der Formylgruppe 1 Stunde mit 1,3 g KOH in 50 ccm Isopropanol. Nach Eindampfen wurde das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid extrahiert und als Maleinat vom Schmelzpunkt

509810/1203

201-203°C (Zers.) (aus Isopropanol) rein erhalten.

Ausbeute: 23,1 %

#### Beispiel 165

##### 2-Äthoxy-6-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

5,2 g (0,02 Mol) 2-Äthoxy-6-chlor-4-thiomorpholino-pyrimidin werden zusammen mit 17,3 g (0,2 Mol) Piperazin im Autoklaven 2 Stunden lang auf 200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser, versetzt mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Phase getrocknet und das Chloroform im Vakuum abgezogen.

Den Rückstand reinigt man säulenchromatographisch (Sorbens: Kieselgel zur Säulenchromatographie 0,2-0,5 mm, Merck; Laufmittel: Chloroform:Methanol = 1:1). Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt eingedampft und der ölige Rückstand bis zur Kristallisation mit Benzin digeriert.

Ausbeute: 2,2 g (28 % der Theorie).

F.: 118-119°C

$C_{14}H_{22}N_5OS$  (309,4)

Ber.: C 54,35    H 7,49    N 22,64    S 10,35

Gef.:    54,25        7,52        22,45        10,46

#### Beispiel 166

##### 6-Äthoxy-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

In 68 g (0,8 Mol) geschmolzenes Piperazin werden 23 g (0,07 Mol) 6-Äthoxy-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin eingetragen und 1 Stunde lang auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt. Den dabei anfallenden gelben Niederschlag saugt man ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus Isopropanol um.

Ausbeute: 18 g (70 % der Theorie, F.: 166,5-168,5°C)

$C_{14}H_{22}N_6O_3S$  (354,43)

Ber.: C 47,44 H 6,26 S 9,05

Gef.: 47,50 6,23 9,02

#### Beispiel 167

##### 6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin und Piperazin.

(Reaktionszeit: 20 Minuten), F.: 223-224°C (Äthanol)

#### Beispiel 168

##### 6-Allyloxy-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Allyloxy-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin (15 Minuten, 120°C)  
F. der Base (mit 0,5 Mol Kristallwasser): 132-133°C (Tetrachlorkohlenstoff/Benzin)

#### Beispiel 169

##### 6-Allyloxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Allyloxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Piperazin (4 Minuten, 120°C)

Beispiel 1704-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2,6-di-ninerazino-5-nitro-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 4-(1,1-Dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-6-phenoxy-pyrimidin (F.: 176-177°C) und Piperazin (10 Minuten, 140°C), F.: Zersetzung ab 170°C (Isonpropanol)

Beispiel 1716-n-Propoxy-4-(1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-2-ninerazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-n-Propoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 120°C)  
F.: 166-169°C (Tetrachlorkohlenstoff)

Beispiel 1726-n-Propoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-ninerazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-n-Propoxy-2-methylthio-4-1-oxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 120°C)  
F.: 170,5-172,5°C (Äthanol/Wasser)

Beispiel 1734-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-2-ninerazino-6-isopropoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 4-(1,1-Dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-isopropoxy-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 120°C)  
F.: 201-202,5°C (Äthanol)

509810/1203

Beispiel 174

6-n-Butoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestell't analog Beispiel 166 aus 6-n-Butoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin und Piperazin (15 Minuten, 130°C).

F. des Hydrochlorids: 160-162°C (Zers., aus Äther/Aceton).

Beispiel 175

6-Dimethylamino-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestell't analog Beispiel 166 aus 6-Dimethylamino-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 130°C)

F.: 184-187°C (Essigester)

Beispiel 176

6-Dimethylamino-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestell't analog Beispiel 166 aus 6-Dimethylamino-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin und Piperazin (40 Minuten, 130°C)

F.: 246-246,5°C (Zers., aus Äthanol)

Beispiel 177

6-Neopentyloxy-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestell't analog Beispiel 166 aus 2-Methylthio-6-neopentyloxy-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin (30 Minuten, 130°C)

F.: 141,5 - 143°C (Essigester)

509810/1203



Beispiel 1785-Nitro-2-piperazino-6-isopropoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 2-Methylthio-5-nitro-6-isopropoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin (15 Minuten, 130°C)

F.: 137,5-140°C (Isopropanol)

Beispiel 1795-Nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-6-isopropoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 2-Methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-isopropoxy-pyrimidin und Piperazin. (15 Minuten, 130°C).

F.: 204,5-206°C (Isopropanol)

Beispiel 1805-n-Butoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-n-Butoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Piperazin (15 Minuten, 130°C)

F.: 181-183°C (Äthanol/Wasser)

Beispiel 1816-n-Butoxy-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-n-Butoxy-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin (15 Minuten, 120°C)

F.: 98-100,5°C (Äthanol/Wasser)

509810/1203

Beispiel 1826-n-Butoxy-4-morpholino-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-n-Butoxy-2-methylthio-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin und Piperazin (15 Minuten, 120°C)  
F.: 63-65°C (Methanol/Wasser)

Beispiel 1834-Morpholino-5-nitro-2-piperazino-6-isopropoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 2-Methylthio-4-morpholino-5-nitro-6-isopropoxy-pyrimidin und Piperazin (10 Minuten, 130°C)  
F.: 117-119°C (Isopropanol)

Beispiel 1846-sec.-Butoxy-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-sec.-Butoxy-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 130°C)  
F.: 123-126°C (Benzin)

Beispiel 1856-sec.-Butoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-sec.-Butoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 130°C)  
F.: 156-158°C (Benzin/Tetrachlorkohlenstoff)

509810/1203

2341925

Beispiel 186

6-sec.-Butoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-sec.-Butoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 130°C)

F.: 163-164,5°C (Tetrachlorkohlenstoff)

Beispiel 187

4,6-Di-morpholino-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 2-Methylthio-4,6-di-morpholino-5-nitro-pyrimidin (F.: 132-134,5°C) und Piperazin (20 Minuten, 110°C)

F.: 253-255°C (Zers., aus Isopropanol)

Beispiel 188

6-Äthoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 120°C)

F. der Base (mit 0,5 Mol Kristallwasser): 190-193°C (Tetrachlorkohlenstoff)

Beispiel 189

6-Äthoxy-2-diäthanolamino-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin und Diäthanolamin

509810/1203

(30 Minuten, 120°C)

F.: 122,5-124,5°C (Tetrachlorkohlenstoff)

2341925

Beispiel 190

6-Äthoxy-4-morpholino-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-2-methylthio-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 110°C)

F.: 124-127°C (Benzin/Essigester)

Beispiel 191

2,6-Di-piperazino-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 2-Methylthio-5-nitro-6-phenoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 134-135°C) und Piperazin (10 Minuten, 120°C)

Beispiel 192

4-Morpholino-5-nitro-2-piperazino-6-n-propoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 2-Methylthio-4-morpholino-5-nitro-5-n-propoxy-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 120°C)

F.: 101-104°C (Benzin)

Beispiel 193

5-Nitro-2-piperazino-6-n-propoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 2-Methylthio-5-nitro-6-n-propoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin (20 Minuten, 120°C)

F.: 92-95°C (Benzin)

509810/1203

Beispiel 194

2341925

6-Äthoxy-5-cyan-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-5-cyan-2-methylthio-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 194°C) und Piperazin (30 Minuten, 130°C)  
F.: 235°C (Äthanol)

Beispiel 195

6-Äthoxy-5-cyan-4-morpholino-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-5-cyan-2-methylthio-4-morpholino-pyrimidin (F.: 104°C) und Piperazin (30 Minuten, 120°C)  
F. des Hydrochlorids: 239°C (Äthanol)

Beispiel 196

6-Äthoxy-5-cyan-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-5-cyan-2-methylthio-4-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 157-159°C) und Piperazin (30 Minuten, 130°C)  
F.: 119°C (Benzin)

Beispiel 197

5-Cyan-6-methoxy-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 5-Cyan-6-methoxy-2-methylthio-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 184-186°C) und Piperazin (30 Minuten, 130°C)  
F.: Zersetzung ab 270°C (Wasser)

509810/1203

Beispiel 198

2341925

5-Cyan-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-6-n-propoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 5-Cyan-2-methylthio-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-n-propoxy-pyrimidin (F.: 190-192°C) und Piperazin (1,5 Stunden, 130°C)  
F.: 177-179°C (Wasser)

Beispiel 199

5-Cyan-4-morpholino-2-piperazino-6-n-propoxy-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 5-Cyan-2-methylthio-4-morpholino-6-n-propoxy-pyrimidin (F.: 107°C) und Piperazin (1,5 Stunden, 130°C)  
F. des Hydrochlorids: Zersetzung ab 230°C

Beispiel 200

5-Cyan-2-piperazino-6-n-propoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 5-Cyan-2-methylthio-6-n-propoxy-4-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 120-122°C) und Piperazin (1 Stunde, 130°C).  
F. des Hydrochlorids: 248°C (Äthanol)

Beispiel 201

6-Äthoxy-5-cyan-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-5-cyan-2-methylthio-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F. 190°C) und Piperazin (1 Stunde, 120°C).  
F. der Base (mit 0,5 Mol Kristallwasser): 205°C (Wasser)

509810/1203

Beispiel 202

2341925

6-Hydroxy-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Hydroxy-2-methylthio-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 302°C) und Piperazin (15 Stunden, 150°C)

F. des Dihydrochlorids (mit 0,5 Mol Kristalläthanol): Zersetzung ab 220°C (Äthanol)

Beispiel 203

6-Äthoxy-5-formyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-5-formyl-2-methylthio-4-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 101°C) und Piperazin (1 Stunde, 130°C)

F.: 110-113°C (Benzin)

Beispiel 204

6-Äthoxy-5-formyl-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-5-formyl-2-methylthio-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 163°C) und Piperazin (1 Stunde, 140°C)

F.: 180°C (Essigester)

Beispiel 205

6-Äthoxy-5-formyl-2-morpholino-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 166 aus 6-Äthoxy-5-formyl-2-methylthio-4-piperazino-pyrimidin (F.: 83°C) und Morpholin (5 Stunden, 130°C)

F.: 115°C (Petroläther)

509810/1203

Beispiel 206

2341925

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

52 g (0,6 Mol) Piperazin werden in 120 ml siedendem Dioxan gelöst. In diese Lösung trägt man im Verlauf von 30 Minuten 61,5 g (0,18 Mol) 6-Äthoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin ein. Nach weiteren 45 Minuten Rückflußkochen gießt man das Reaktionsgemisch auf 1,5 l Eiswasser, saugt den gelben Niederschlag, wäscht ihn und kristallisiert aus Äthanol um.

F.: 222-223°C

Ausbeute: 45,1 g (65,8 % der Theorie)

Beispiel 207

5-Cyan-6-methoxy-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 206 aus 5-Cyan-6-methoxy-2-methylthio-4-thiomorpholino-pyrimidin (F. 134°C) und Piperazin in Dioxan (8 Stunden, 100°C).

F. des Hydrochlorids: 251°C (Zers., aus Äthanol)

Beispiel 208

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

50 g (0,15 Mol) 6-Äthoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin werden zusammen mit 64,8 g (0,15 Mol) Piperazin in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt dann die Reaktionsmischung auf Eiswasser, saugt die gebildeten Kristalle ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus Äthanol um.

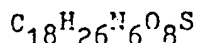
F.: 222-223°C, Ausbeute: 39,3 g (70,7 % der Theorie)

509810/1203



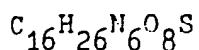
Durch Versetzen einer Äthanolischen Lösung der Base mit Äquivalenten Mengen einer Säure sind z.B. folgende Salze erhältlich:

Maleinat:



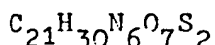
F.: 180-185°C (Zers.; aus Äthanol)

Fumarat:



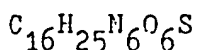
F.: 222-224°C (Hygroskopisch)

p-Toluolsulfonat:



F.: 133-137°C (wenig Methanol)

Succinat:



F.: 194-196°C (Zers.; aus Methanol)

Beispiel 209

6-Methoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 208 aus 6-Methoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin und Piperazin in Dimethylsulf-oxid (4 Stunden, 20°C)

F.: 173-175°C (Isopropanol)

Beispiel 210

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

12 g (0,037 Mol) 6-Äthoxy-2-chlor-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpho-lino)-pyrimidin (F.:) werden zusammen mit 22 g (0,28 Mol) Piperazin 2 Stunden lang in Äthanol bei 40°C gerührt. Danach gießt man das Reaktionsgemisch auf Wasser, saugt den Niederschlag ab und kristal-lisiert aus Äthanol um.

Ausbeute: 13 g (93,8 % der Theorie), F.: 223-224°C

509810/1203

$C_{14}H_{22}N_6O_4S$  (370,4)

Ber.:	C	45,39	H	5,99	S	8,56
Gef.:		45,30		5,97		8,56

#### Beispiel 211

##### 2,6-Di-(1-oxido-thiomorpholino)-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 210 aus 2,6-Dichlor-4-morpholino-5-nitro-pyrimidin (F.: 129-130°C) und Thiomorpholin-1-oxid in Äthanol (1 Stunde, 20°C).

F.: 250°C

#### Beispiel 212

##### 6-Äthoxy-5-nitro-4-piperazino-2-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 210 aus 6-Äthoxy-4-chlor-5-nitro-2-thiomorpholino-pyrimidin und Piperazin in Äthanol (1 Stunde, 78°C)

F.: 84-86°C (Isopropanol/Essigester)

#### Beispiel 213

##### 6-Äthoxy-5-formyl-2,4-dimorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 210 aus 6-Äthoxy-4-chlor-5-dichlor-methyl-2-methylthio-pyrimidin (Kp 0,03 = 100-101°C) und Morpholin in Äthanol (5 Stunden, 20°C)

F.: 138°C (Benzin 100-140°C)

#### Beispiel 214

##### 5-Cyan-6-methoxy-4-piperazino-2-thiomorpholino-pyrimidin

18 g (0,067 Mol) 4-Chlor-5-cyan-6-methoxy-2-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 218-219°C) werden mit 60,3 g (0,7 Mol) Piperazin ver-

509810/1203

mischt und 3 Stunden lang auf 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroform-Phase wird getrocknet und das Chloroform im Vakuum abgezogen. Den Rückstand löst man in heißem Äthanol, fällt durch Zugabe von Äthanolischer Salzsäure das Hydrochlorid aus, saugt es ab und wäscht mit Äthanol nach.

Ausbeute: 13 g (54,8 % der Theorie), F.: 261°C

$C_{14}H_{21}ClN_6OS$  (356,81)

Ber.:	C	47,18	H	5,93	N	23,52	S	8,98
Gef.:		46,90		5,90		23,55		8,96

### Beispiel 215

6-Äthoxy-5-nitro-2-piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

2 g (6 mmol) 2,6-Di-äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 130-132°C) werden zusammen mit 8,6 g (100 mmol) Piperazin 4 Stunden lang auf 125°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, die gebildeten Kristalle abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,53 g (23,6 % der Theorie), F.: 221-222°C.

### Beispiel 216

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

3,6 g (0,01 mol) 6-Äthoxy-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin werden in 100 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 2,2 g (0,01 mol) Natriummetaperjodat in 50 ml Wasser versetzt und 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert.

Die Chloroform-Phase wird getrocknet und das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um.

Ausbeute: 2,9 g (77 % der Theorie), F.: 223-224°C.

509810/1203

Beispiel 2176-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

1 g (2,9 mMol) 6-Äthoxy-2-methylsulfinyl-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin /hergestellt aus 6-Äthoxy-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin und Perhydrol in verd. Essigsäure, F.: 164-165°C/ wird zusammen mit 5 g (58 mMol) Piperazin in 50 ml Äthanol 10 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird getrocknet, zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,9 g (84,7 % der Theorie), F.: 220-222°C

Beispiel 2186-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

1,2 g (3 mMol) 6-Äthoxy-2-(N-formyl-piperazino)-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 209-211°C) werden zusammen mit 1,2 g (30 mMol) Natriumhydroxid in 80 ml Methanol 3 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vakuum abgezogen.

Ausbeute: 1 g (89,6 % der Theorie), F.: 222-223°C (Äthanol)

Beispiel 2195-Cyan-6-methoxy-2-(1-oxido-thiomorpholino)-4-piperazino-pyrimidin

2,04 g (0,01 Mol) 5-Cyan-2,4-di-chlor-6-methoxy-pyrimidin (F. 112°C), gelöst in 50 ml Dioxan, werden zu einer Lösung von 2 g Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser gegeben und auf 0°C abgekühlt. Dazu tropft man unter Rühren und Kühlen die Lösung von 1,19 g (0,01 Mol) Thiomorpholin-1-oxid in 20 ml Dioxan. Das nun im Reaktionsgemisch vorliegende 5-Cyan-4-chlor-6-methoxy-2-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin wird durch Zugabe von 4,3 g

509810/1203

2341925

(0,05 Mol) Piperazin gleich weiter umgesetzt. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man Wasser zu und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroform-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Sorbens: Kieselgel zur Säulenchromatographie 0,2-0,5 mm, Merck; Laufmittel Methanol/Ammoniak = 10:1). Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und zur Trockne eingeeengt. Den Rückstand nimmt man in Äthanol auf und fällen durch Zugabe von Äthanolischer Salzsäure das Hydrochlorid aus.

Ausbeute: 2,2 g (59 % der Theorie) F.: Zersetzung ab 243°C

$C_{14}H_{21}ClN_6O_2S$  (372,89)

Ber. C 45,09 H 5,67 N 22,53

Gef.: 44,85 5,57 22,45

#### Beispiel 220

5-Cyan-2-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-6-methoxy-4-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 219 aus 5-Cyan-2,4-dichlor-6-methoxy-pyrimidin (F.: 112°C) und Thiomorpholin-1,1-dioxid und Piperazin F. des Hydrochlorids: 237°C (Zers.).

#### Beispiel 221

6-Neopentyloxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

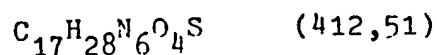
4,5 g (0,011 Mol) 6-Neopentyloxy-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin werden in 60 ml Wasser und 11,4 ml (0,022 Mol) 2n-Salzsäure suspendiert. Dazu gibt man 1,66 g (1,5 · 0,011 Mol) Perhydrol und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur, wobei eine klare Lösung entsteht. Man stellt durch vorsichtige Zugabe von 12 ml 2n NaOH alkalisch, saugt den gebildeten Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus einem Gemisch von 30 ml

509810/1203

2341925

nol und 20 ml Wasser um.

Ausbeute: 2,4 g (51,2 % der Theorie) F.: 156-158°C



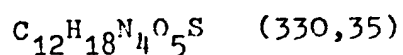
Ber.	C	49,50	H	6,87	N	20,37	S	7,77
Gef.		49,30		6,76		20,43		7,76

### Beispiel 222

#### 2,6-Di-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin

3,0 g (9,3 mmol) 6-Chlor-2-methylthio-5-nitro-4-(1-Oxido-thiomorpholino)-pyrimidin (F.: 128-131°C) werden bei Raumtemperatur in eine aus 0,22 g (9,4 mmol) Natrium und 30 ml Äthanol hergestellte Natriumäthylat-Lösung eingetragen und 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach weiteren 20 Stunden Stehenlassen bei Raumtemperatur gießt man das Reaktionsgemisch auf Wasser, extrahiert mehrmals mit Chloroform/Äthanol, trocknet die vereinigten Extraktionslösungen und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Essigester/Benzin umkristallisiert.

Ausbeute: 2 g (65 % der Theorie), F.: 130-132°C



Ber.:	C	43,63	H	5,49	N	16,96
Gef.:		43,70		5,38		16,80

### Beispiel 223

#### 2-(N-Carbäthoxy-piperazino)-6-methoxy-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 22 aus 2-(N-Carbäthoxy-piperazino)-6-chlor-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin (F.: 134,5-136,5°C) und Natriummethylat in Methanol unter Zusatz von wenig Dimethylsulf-oxid und Kaliumjodid (12 Stunden, 50°C).

F.: 158-159°C (Methanol)

509810/1203

Beispiel 224

6-Cyclobutoxy-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin

Zu einer Lösung von 3,07 g (10 mmol) 6-Chlor-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin in 20 ml Toluol und 1 ml Dimethylsulfoxid gibt man eine aus 433 mg (6 mmol) Cyclobutanol und 140 mg (6 Milligrammatom) Natrium hergestellte Natriumcyclobutylat-Lösung, rührt das Gemisch bei Raumtemperatur 18 Stunden und gießt es dann auf Eiswasser. Man extrahiert mit Chloroform, trocknet die Chloroform-Phase und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der im wesentlichen aus 6-Cyclobutoxy-2-methylthio-5-nitro-4-thiomorpholino-pyrimidin bestehende Rückstand wird ohne weitere Reinigung gleich weiter umgesetzt. Man löst ihn dazu in 20 ml Dimethylsulfoxid, gibt 4,3 g (50 mmol) Piperazin dazu und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase trocknet man und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit Cyclohexan ausgekocht und vom Unlöslichen abfiltriert. Beim Abkühlen fallen Kristalle aus, die ein weiteres Mal aus Cyclohexan umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1 g (43,8 % der Theorie), F.: 144-146°C (Cyclohexan)

Beispiel 225

6-Cyclobutoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 224 aus 6-Chlor-2-methylthio-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin und Natriumcyclobutylat und Piperazin.

F.: 191-194°C (Isopropanol/Wasser)

509810/1203

Beispiel 226

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin

In 3 ml konz. Schwefelsäure wird 1 g 6-Äthoxy-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin eingetragen, wobei die Temperatur der entstehenden Suspension auf 50°C ansteigt. Nach Abkühlen auf 0°C tropft man 2 ml konz. Salpetersäure unter Rühren zu. Nachdem man noch 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt hat, filtriert man das Reaktionsgemisch über Glaswolle und rührt das Filtrat in Eiswasser ein. Durch vorsichtige Zugabe von 40%iger Natronlauge stellt man auf  $p_H = 9$  und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroform-Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um.  
Ausbeute: 0,8 g (66,9 % der Theorie).  
F.: 223 - 224°C.

509810/1203



2341925

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze lassen sich nach an sich bekannten Methoden, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, in übliche pharmazeutische Zubereitungen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt für Erwachsene 0,1 bis 5 mg, vorzugsweise 0,5 bis 1 mg, die Tagesdosis 2-5 mg.

Beispiel I

Tabletten mit 1 mg 6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin-succinat

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpho- lino)-2-piperazino-pyrimidin-succinat	1,0 mg
Milchzucker	48,0 mg
Kartoffelstärke	45,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	100,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Kartoffelstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen Äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidins gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen.

Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 100 mg

Stempel: 7 mg, flach

509810/1203

Beispiel II

Dragées mit 0,5 mg 6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-piperazino-pyrimidin-succinat

---

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin-succinat	0,5 mg
Milchzucker	28,0 mg
Maisstärke	8,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	40,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die mit Milchzucker und Maisstärke gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen Äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb der Maschenweite 1,0 mm geschlagen.

Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 40,0 mg

Stempel: 5,0 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe mit Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 70,0 mg

509810/1203

Beispiel III

Ampullen mit 0,5 mg 6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin-succinat

---

Zusammensetzung:

1 Ampulle enthält:

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin-succinat	0,5 mg
Polyäthylenglykol 600	100,0 mg
Destilliertes Wasser	ad 2,0 ml

Herstellungsverfahren:

In ausgekochtem und unter Stickstoffbegasung abgekühltem destilliertem Wasser werden unter weiterer Begasung das Polyäthylenglykol und die Wirksubstanz gelöst. Die Lösung wird mit vorbehandeltem Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt und steril filtriert. Alle Arbeitgänge müssen in diffusen Licht erfolgen. Abfüllung: In braune 2 ml-Ampullen unter Stickstoffbegasung. Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C.

Beispiel IV

Tropfen mit 0,8 mg 6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin-succinat

---

Zusammensetzung:

1 ml Tropflösung enthält:

6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin-succinat	0,8 mg
Rohrzucker	350,0 mg
Sorbinsäure	1,0 mg

509810/1203

Kakaoessenz		50,0 mg
Äthylalkohol		0,2 ml
Polyäthylenglykol 600		0,1 ml
Destilliertes Wasser	ad	1,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die Sorbinsäure wird in Alkohol gelöst und die gleiche Menge Wasser zugesetzt. Darin wird die Wirksubstanz gelöst (Lösung 1). Der Zucker wird im restlichen Wasser gelöst (Lösung 2).

Lösung 2, Polyäthylenglykol 600 und die Kakaoessenz werden der Lösung 1 unter Rühren zugesetzt. Man filtriert durch ein geeignetes Filter.

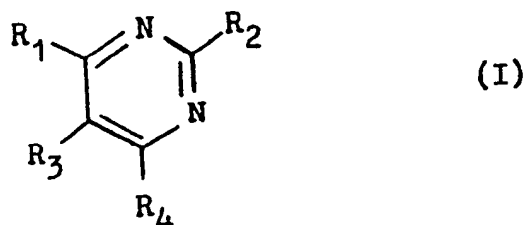
1 ml Tropflösung = 0,8 mg 6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin-succinat

Herstellung, Abfüllung und Lagerung der Lösung müssen unter Stickstoffbegasung und unter Lichtschutz erfolgen.

509810/1203

P a t e n t a n s p r ü c h e  
=====

1. Neue Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I,



worin

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Halogen, eine Cyano- oder Hydroxygruppe, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyloxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 3-6 Kohlenstoffatomen, eine Gruppe mit der Teilformel - CH  $\begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$  (wobei R<sub>5</sub> eine Alkoxy-carbonylgruppe mit

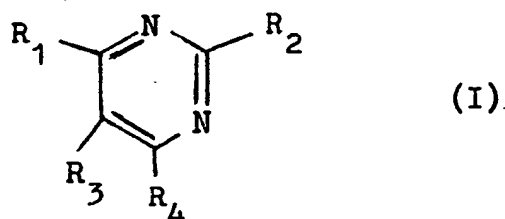
2-5 Kohlenstoffatomen und R<sub>6</sub> Wasserstoff oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen bedeutet), eine Gruppe der Teilformel S-R<sub>7</sub> (wobei R<sub>7</sub> Wasserstoff, eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarboxyalkylgruppe mit 3-6 Kohlenstoffatomen, eine Aralkyl- oder Arylgruppe mit 6-12 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit Halogen oder Carboxyl substituiert sein kann, bedeutet) oder eine Gruppe der Teilformel - NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, wobei R<sub>8</sub> oder R<sub>9</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, eine Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-12 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe mit 6-12 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit Halogen, Carboxyl- oder einer Alkoxy-carbonylgruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder eine Pyridylgruppe bedeuten oder wobei R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperazino-, Morpholino-, 1,4-Diazacycloheptano-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-di-oxid- oder Camphidinyrest bedeuten,

509810/1203

- $R_2$  einen Dialkanclaminorest mit 2-6 Kohlenstoffatomen, einen unsubstituierten oder einen an seinem freien Stickstoffatom mit einer Formylgruppe, einer Carbamylgruppe, oder einer Carbalkoxygruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen substituierten Pinerazinorest, einen Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxidrest, einen 1,4-Diazacycloheptanorest oder eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxygruppe,
- $R_3$  Wasserstoff, Halogen, eine Cyano- oder Rhodanogruppe, eine Nitrogruppe, einen niederen Alkyl- oder Acylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylthiogruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylthiogruppe mit 6-12 Kohlenstoffatomen, deren Aryl mit Halogen substituiert sein kann und
- $R_4$  einen Morpholino-, Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid-, Thiomorpholino-1,1-dioxid-, Piperazino- oder Formylpiperazinorest bedeutet, sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.
2. Neue Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I, worin  $R_1$  und  $R_2$  die obengenannten Bedeutungen haben,  $R_3$  eine Nitrogruppe und  $R_4$  einen Thiomorpholino-, Thiomorpholino-1-oxid- oder Thiomorpholino-1,1-dioxidrest bedeuten.
  3. 6-Methyl-5-nitro-2-piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-pyrimidin und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
  4. 6-Methyl-5-nitro-2-piperazino-4-thiomorpholino-pyrimidin und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
  5. 5-Chlor-2-piperazino-4-(1-oxido-thiomorpholino)-6-pyrimidin-carbonitril und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

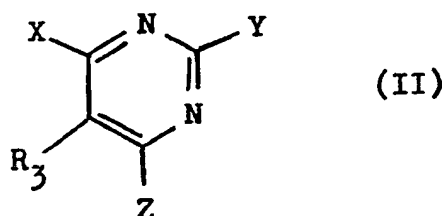
509810/1203

6. 6-Äthoxy-5-nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-pyrimidin und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
7. 5-Nitro-4-(1-oxido-thiomorpholino)-2-piperazino-6-isopropoxy-pyrimidin und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
8. 6-sec.Butoxy-4-(1,1-dioxido-thiomorpholino)-5-nitro-2-piperazino-pyrimidin und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
9. Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrimidinderivaten der allgemeinen Formel I,



worin

$R_1$  bis  $R_4$  die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II,



worin einer oder zwei der Reste X, Y und/oder Z einen austauschbaren Rest wie ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryloxygruppe oder einen Rest mit der Teilformel  $-S-Q$ ,  $-SO-Q$  oder  $-SO_2-Q$  (worin Q Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe darstellt) bedeutet und die übrigen Reste jeweils die für  $R_1$ ,

$R_2$  und  $R_4$  eingangs erwähnten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

H - A

III

worin

A für einen der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ , und/oder  $R_4$  in ihren eingangs erwähnten Bedeutungen steht, umsetzt und anschließend gewünschtenfalls zur Herstellung von Verbindungen mit freier Piperazino- oder 1,4-Diazacycloheptanogruppe eine gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppe wieder abspaltet, und/oder anschließend gewünschtenfalls eine etwa in der hergestellten Verbindung vorhandene Thiomorpholinogruppe durch Oxidation in die entsprechende Thiomorpholin-1-oxid bzw. Thiomorpholin-1,1-dioxid-Verbindung überführt und/oder anschließend gewünschtenfalls eine etwa in der hergestellten Verbindung vorhandenen Thiogruppe alkyliert und/oder anschließend gewünschtenfalls in eine solche Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_1$  eine Aminogruppe und  $R_3$  Wasserstoff bedeutet sowie  $R_2$  und  $R_4$  die eingangs genannten Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit einem Alkalicyanid oder -rhodanid und Brom eine Cyano- oder Rhodanogruppe in 5-Stellung einführt und/oder anschließend gewünschtenfalls in eine solche Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_3$  Wasserstoff bedeutet und  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  die eingangs genannten Bedeutungen haben, in 5-Stellung des Pyrimidinkernes nitriert und die so erhaltene Verbindung anschließend gewünschtenfalls in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt wird.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
11. Verfahren gemäß Anspruch 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion der Verbindung der allgemeinen Formel II mit der Verbindung der allgemeinen Formel III in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base durchgeführt wird.

509810/1203



2341925

12. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend als Wirkstoff ein Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel I oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz einer solchen Verbindung neben einem oder mehreren üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen bzw. Verdünnungsmitteln.
13. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend als Wirkstoff ein Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel I oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz einer solchen Verbindung in Kombination mit einer oder mehreren pharmakologisch wirksamen Verbindungen sowie üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen bzw. Verdünnungsmitteln.
14. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen bzw. Verdünnungsmitteln mischt und die Mischung in geeignete galenische Formulierungen überführt.
15. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer oder mehreren pharmakologisch wirksamen Verbindungen sowie üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen bzw. Verdünnungsmitteln mischt und die Mischung in geeignete galenische Formulierungen überführt.
16. Methoden zur Hemmung der Thrombozytenaggregation mittels eines pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 12 oder 13.
17. Methoden zur Blutdrucksenkung mittels eines pharmazeutischen Präparates nach Anspruch 12 oder 13.

509810/1203

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**